

# *Nucala<sup>®</sup> (mepolizumab)*

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

***Analiza wpływu na budżet (BIA)***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2016**

**Wykonawca:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Autorzy:**

[Redacted]

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę GlaxoSmithKline

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

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

## Spis treści

Streszczenie .....	5
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet 12	
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie racjonalizacyjnej	14
Wykaz skrótów .....	15
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	16
1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	17
1.1.1. Cel.....	17
1.1.2. Metodyka.....	17
1.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych .....	18
1.1.4. Perspektywa analizy .....	19
1.1.5. Horyzont czasowy.....	20
1.1.6. Porównywane scenariusze .....	20
1.1.7. Populacja docelowa.....	20
1.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	78
1.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	79
1.1.10. Analiza kosztów .....	79
1.1.11. Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet .....	114
1.1.12. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	117
1.1.13. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	118
1.1.14. Wyniki analizy wrażliwości .....	149
1.2. Walidacja wewnętrzna modelu.....	159
1.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	159
1.4. Aspekty etyczne i społeczne .....	161
1.5. Wnioski końcowe .....	162
2. Analiza racjonalizacyjna.....	164
2.1. Cel.....	165
2.2. Metodyka .....	165

2.3.	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	165
2.4.	Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (Enbrel®)....	166
2.5.	Bilans wydatków płatnika.....	169
3.	Piśmiennictwo .....	170
4.	Załączniki .....	177
4.1.	Udziały poszczególnych zakresów stężeń IgE ( <i>Gergen 2009</i> ).....	178
4.2.	Obliczenie średniej dawki omalizumabu na podstawie danych odnośnie masy ciała oraz zawartości IgE z prezentacji <i>Jahnz-Różyk 2015a</i> .....	178
4.3.	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu astmy (w 2015 r.)	180
4.4.	Wycena świadczenia w zakresie gruźlicy i choroby płuc.....	185
4.5.	Koszty farmakoterapii standardowej – analiza wrażliwości.....	186
4.6.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej.....	188
4.7.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	189
4.8.	Spis tabel .....	191
4.9.	Spis wykresów .....	196

## Streszczenie

### ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

#### Cel

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab) stosowanego, w leczeniu chorych na ciężką 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.

#### Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak finansowania produktu leczniczego Nucala® ze środków publicznych) oraz nowym (stan po wydaniu decyzji o objęciu refundacją preparatu Nucala® w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)” w horyzoncie pierwszych 4 lat od przewidywanego wprowadzenia refundacji leku Nucala® w ramach wnioskowanego programu lekowego (2016- 2019 rok).

W założeniach proponowanego programu lekowego przyjęto, że do leczenia mepolizumabem będą kwalifikowani dorośli chorzy z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Z uwagi na podobieństwo populacji chorych leczonych obecnie omalizumabem do proponowanej populacji docelowej dla mepolizumabu, a także na niepewność oszacowania epidemiologicznego, docelową liczbę chorych mogących otrzymać mepolizumab oszacowano w oparciu o liczebność populacji aktualnie

uczestniczącej w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w przyjęto następujące założenia:

- kryteria włączenia do programu leczenia omalizumabem i mepolizumabem są zbliżone (stopień ciężkości schorzenia, rodzaj otrzymywanej SoC, częstość zaostrzeń, obturacja płuc, niepalenie tytoniu);
- populacja chorych kwalifikujących się do omalizumabu i mepolizumabu są różnicowane pod względem postaci astmy:
  - omalizumab jest wskazany w leczeniu astmy o podłożu alergicznym;
  - mepolizumab jest wskazany w leczeniu astmy eozynofilowej (która może być alergiczna, bądź niealergiczna);
- zbliżone kryteria włączenia do terapii obu tych leków biologicznych umożliwiły oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii mepolizumabem na podstawie liczby chorych aktualnie leczonych omalizumabem z zastosowaniem kryteriów specyficznych dla obydwu terapii:
  - w przypadku mepolizumabu wymagana jest eozynofilia zdefiniowana przez liczbę eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji, lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w trakcie roku poprzedzającego kwalifikację
  - w programie dla omalizumabu wymagana jest obecność astmy alergicznej IgE zależnej, ze stężeniem IgE w przedziale 30-1500 IU/ml;
- część chorych spełniających kryteria specyficzne do jednego z leków biologicznych będzie również spełniać kryteria do drugiej terapii (chorzy z astmą alergiczną mający równocześnie adekwatny poziom eozynofili);
- na populację docelową dla terapii mepolizumabem składają się:
  - chorzy kwalifikujący się tylko do leczenia mepolizumabem, oraz
  - chorzy kwalifikujący się do leczenia omalizumabem oraz mepolizumabem

- dane dotyczące liczby chorych aktualnie leczonych omalizumabem zostały oszacowane na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej;
- wszystkie dane dotyczące udziałów pacjentów spełniających kryteria specyficzne dla terapii obydwoma lekami biologicznymi zostały zidentyfikowane w wyniku przeglądu literatury.

Aby oszacować populację docelową dla mepolizumabu, ustalono udział chorych mogących otrzymać oba leki biologiczne w populacji aktualnie otrzymującej omalizumab w ramach prowadzonego programu lekowego. Z drugiej strony oszacowano, jaki odsetek chorych kwalifikujących się do mepolizumabu stanowią pacjenci mogący otrzymać obie terapie biologiczne. Dzieląc liczbę chorych kwalifikujących się do obu terapii, obliczoną na podstawie rzeczywistych danych dotyczących programu dla omalizumabu, przez oszacowany odsetek chorych kwalifikujących się do obu terapii wśród chorych kwalifikujących się do mepolizumabu, obliczono populację docelową dla ocenianej technologii.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności populacji docelowej, wynikające z przyjęcia różnych odsetków chorych kwalifikujących się do obu terapii biologicznych wśród chorych kwalifikowanych do mepolizumabu:

- wariant podstawowy został oszacowany w oparciu o wartość 44,73% (50,49% chorych z astmą atopową z *DREAM* × 88,60% IgE w przedziale > 30IU/ml z badania *DREAM*);
- wariant minimalny został oszacowany w oparciu o wartość 60,25% (68,00% chorych z astmą atopową z próby *Tran 2016* × 88,60 % IgE powyżej 30 IU/ml z badania *DREAM*);
- wariant maksymalny został oszacowany w oparciu o wartość 37,91% (50,49% chorych z astmą atopową z *DREAM* × 75,08% IgE w przedziale 30-700 IU/ml z badania *DREAM*).

Wyniki analizy zostały przedstawione z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy pacjenta (PP).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń. Analizę 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 ramach analizy kosztów 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 zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2010) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

W wariancie podstawowym analizy, oszacowana przy użyciu aktualnych danych odnośnie liczby pacjentów leczonych w Polsce omalizumabem liczebność docelowa populacji dla mepolizumabu wyniesie 738 chorych w 2017 roku, 771 w roku 2017, 800 w 2019 oraz 823 w 2020 roku. W wariancie minimalnym liczebności te ulegną zmniejszeniu do odpowiednio 547, 572, 594 oraz 611 osób, natomiast w wariancie maksymalnym wzrosną do 871, 910, 944 oraz 972 osób.

Uwzględniając zakładane udziały mepolizumabu w populacji otrzymującej obecnie SoC lub omalizumab, a także uwzględniając odsetek średniorocznych pacjentoterapii, oszacowano, że liczba faktycznie zastosowanych terapii średniorocznych mepolizumabu w wariancie podstawowym wyniesie 104 w 2017 roku, 209 w 2018 roku, 254 w roku 2019, oraz 280 w 2020 roku. W wariancie minimalnym analogiczne wartości wyniosą 57, 113, 137 oraz 151, natomiast w maksymalnym 137, 276, 336 i 370.

### Wariant podstawowy

### Perspektywa płatnika publicznego (z RSS)

[Redacted text block]

**Perspektywa płatnika publicznego (bez RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Perspektywa pacjenta (z RSS/bez RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wariant minimalny**

**Perspektywa płatnika publicznego (z RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Perspektywa płatnika publicznego (bez RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Perspektywa pacjenta (z RSS/bez RSS)**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

**Wariant maksymalny****Perspektywa płatnika publicznego (z RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Perspektywa płatnika publicznego (bez RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Perspektywa pacjenta (z RSS/bez RSS)**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski końcowe**

**P**ozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nucale<sup>®</sup> spowoduje wzrost wydatków płatnika łącznie

[Redacted text block]

Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższym kosztem leku w stosunku do alternatywnych schematów leczenia.

Możliwość zastosowania leczenia biologicznego umożliwi kontrolę objawów choroby i uniknięcie konieczności przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Obecnie w polskich warunkach, dostęp do takiej terapii mają wyłącznie pacjenci z astmą alergiczną IgE-zależną zakwalifikowani do programu leczenia omalizumabem. W przypadku braku cech astmy alergiczej IgE-zależnej wśród polskich pacjentów z astmą ciężką

nadal występuje więc niezaspokojona potrzeba kliniczna. Sytuację tą może zmienić mepolizumab, inny lek biologiczny, możliwy do zastosowania u pacjentów z astmą przebiegającą z eozynofilią.

Należy zaznaczyć, że finansowanie preparatu Nucale<sup>®</sup> w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej opornej na leczenie pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii standardowej z udziałem wysokich dawek ICS wygeneruje korzyści istotne zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. Terapia mepolizumabem dodana do standardowego leczenia przeciwastmatycznego istotnie

statystycznie zmniejsza roczną liczbę zaostrzeń choroby względem samej terapii standardowej. Dodatkowo stosowanie terapii mepolizumabem zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy w danym czasie.

Poza tym, nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

## ANALIZA RACJONALIZACYJNA

### Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu Nucala® (mepolizumab) w populacji chorych na ciężką astmę eozynofilową.

### Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nucala® będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanego preparatu referencyjnego (oryginalnego), zawierającego substancję czynną etanercept (Enbrel®). Wybór leku jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatu oryginalnego (Enbrel®)

i przewidywanym pojawieniem się obecnością na rynku polskim preparatów generycznych.

### Wyniki

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości 22,54 mln zł rocznie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### Wnioski

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Nucala®.

## Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Populacja docelowa</b> (Rozdział 1.1.7. )</p>	<p>Populację docelową dla mepolizumabu stanowią dorośli pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (<i>ChPL Nucala</i>). Populacja ta jest dokładniej definiowana przez proponowany program lekowy – ogółem, lek ten mogą otrzymać chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ charakteryzują się liczbą eozynofili we krwi na poziomie <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> przy wizycie kwalifikacyjnej albo <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie (astma eozynofilowa) (<i>APD Nucala® 2016</i>)</li> <li>➤ leczeni glikokortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę oraz:</li> <li>➤ u których stwierdzono 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 lub przewlekłe stosujących doustne glikokortykosteroidy</li> </ul>
<p><b>Założenie dotyczące refundacji</b> (Rozdział 1.1.3. )</p>	
<p><b>Instrument dzielenia ryzyka</b> (Rozdział 1.1.3. )</p>	
<p><b>Perspektywa analizy</b> (Rozdział 1.1.4. )</p>	<p>W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę oraz perspektywę pacjenta (PP).</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b> (Rozdział 1.1.5. )</p>	<p>W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Nucala® w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanego uruchomienia programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)”. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2017 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2020 r.</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Porównywane scenariusze</b> (Rozdział 1.1.6. )</p>	<p>Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Nucala® (mepolizumab) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Nucala® w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)”.</p>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b> (Rozdział 1.1.10. )</p>	<p>W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy pacjenta (PP) uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką astmę eozynofilową. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 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);</li> <li>➤ 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);</li> <li>➤ 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);</li> <li>➤ 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);</li> <li>➤ 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).</li> </ul> <p>Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ koszty leków,</li> <li>➤ koszty podania leków;</li> <li>➤ koszty ryczałtu diagnostycznego;</li> <li>➤ koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego;</li> <li>➤ koszty leczenia zaostrzeń astmy;</li> <li>➤ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych;</li> <li>➤ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).</li> </ul> <p>Większość uwzględnionych w analizie kategorii kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi 0 zł, w związku z czym w analizie przedstawiono oddzielnie koszty z perspektywy pacjenta wyłącznie wówczas, gdy nie były zerowe tj. koszty leków stosowanych w ramach SoC oraz w zaostrzeniach choroby. Pozostałe koszty przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdziały 1.1.2. - 1.1.10. ).

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

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 2. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie racjonalizacyjnej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Proponowane rozwiązanie</b> (Rozdział 2)</p>	<p>Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Enbrel® w Europie w 2014 roku (<i>IMS 2014, Mullard 2012</i>), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W listopadzie 2015 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie zezwolenia na dopuszczenia do obrotu pierwszego leku biopodobnego zawierającego etanercept (produkt leczniczy Benepali®, Biogen; <i>EMA 2015</i>). W związku z powyższym w analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów etanerceptu od początku 2017 roku.</p> <p>Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<i>Ustawa 2011</i>), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).</p>

## Wykaz skrótów

<b>AEK</b>	Analiza efektywności klinicznej
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>aLTR</b>	Antagoniści receptorów leukotrienowych
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet płatnika
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CPI</b>	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Systematyczny
<b>ICS</b>	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>international unit</i> )
<b>LABA</b>	długo działający $\beta_2$ -agoniści/ $\beta_2$ -mimetyki (z ang. <i>long acting <math>\beta_2</math>-agonist</i> )
<b>LAMA</b>	wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu
<b>Mepo</b>	mepolizumab
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>OCS</b>	glikokortykosteroid doustny (z ang. <i>oral corticosteroids</i> )
<b>Oma</b>	omalizumab
<b>PP</b>	Perspektywa pacjenta
<b>PPL</b>	Proponowany Program Lekowy
<b>PPP</b>	Perspektywa płatnika publicznego
<b>PPP+P</b>	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne/częstość względna (z ang. <i>Relative Risk/Rate Ratio</i> )
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SABA</b>	krótco działający $\beta_2$ -agoniści/ $\beta_2$ -mimetyki (z ang. <i>short acting <math>\beta_2</math>-agonist</i> ).
<b>SAMA</b>	wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SOR</b>	Szpitalny Oddział Ratunkowy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>ZK ds. LBCAA</b>	Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej

# **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Rozdział

**I**



## 1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

### 1.1.1. Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nucala® (mepolizumab), stosowanego w leczeniu chorych na ciężką astmę eozynofilową w ramach proponowanego programu lekowego.

### 1.1.2. Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia mepolizumabem;
- oszacowanie rocznej liczby pełnych pacjentoterapii mepolizumabem,
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Nucala® nie jest refundowany w Polsce) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Nucala® w ramach programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych, stosowanych w populacji docelowej strategii leczenia;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Nucala®.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Nucala®, oszacowano w oparciu dane epidemiologiczne zaczerpnięte z literatury oraz dane dotyczące liczebności populacji chorych z ciężką astmą alergiczną IgE zależną aktualnie leczoną w ramach programu lekowego leczenia omalizumabem.

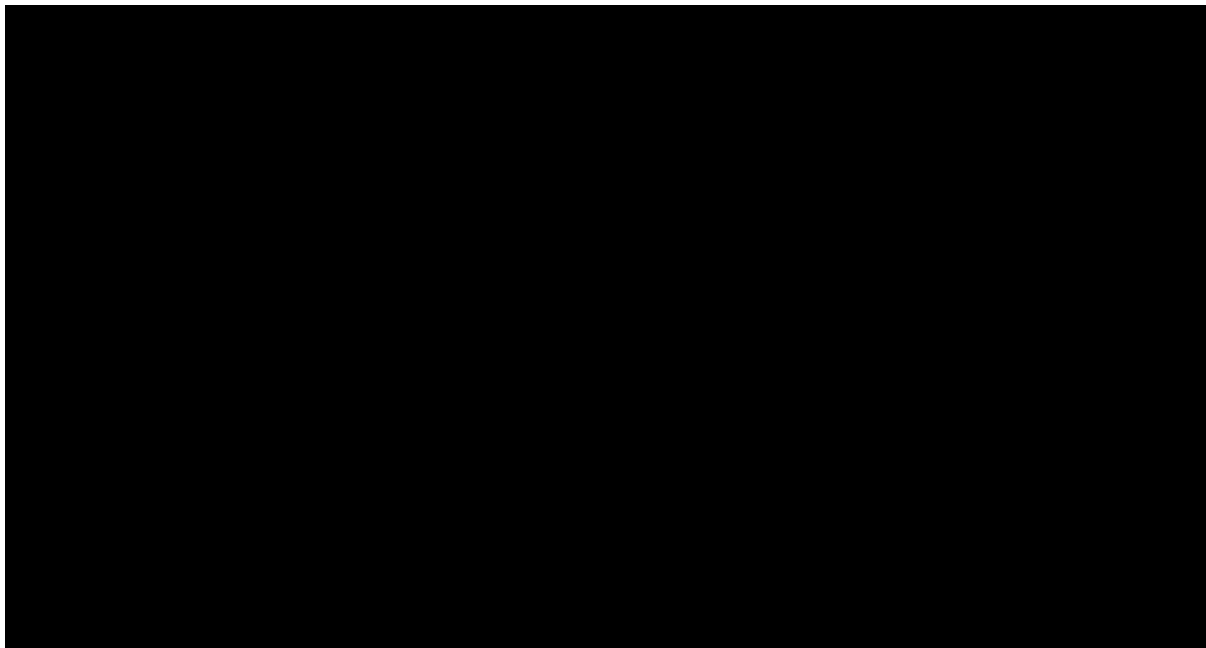
Dla uproszczenia opisu części wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wnio-

sku refundacyjnego. W arkuszu kalkulacyjnym zaokrąglono również do całkowitych wartości liczby średniorocznych pacjentoterapii, które zostały użyte do obliczeń kosztów.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 1.1.14. ).

**1.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych**



[Redacted text block]

4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 1.1.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, w przypadku współpłacenia (AOTMiT 2010). Zgodnie z powyższym w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę pacjenta (PP).

### 1.1.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej technologii. Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2010*). W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Nucala® w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanego uruchomienia programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)”. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2017 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2017 r. do 31 grudnia 2020 r.

### 1.1.6. Porównywane scenariusze

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

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Nucala® (mepolizumab) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Nucala® w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 45)”.

### 1.1.7. Populacja docelowa

Populację docelową dla mepolizumabu stanowią dorośli pacjenci z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową (*ChPL Nucala*). Populacja ta jest dokładniej definiowana przez proponowany program lekowy – ogółem, lek ten mogą otrzymać chorzy leczeni glikokortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach lub przewlekle otrzymujący doustne glikokortykosteroidy, lub u których stwierdzono 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym, oraz charakteryzują się liczbą eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  przy wizycie kwalifikacyjnej albo  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu 12 miesięcy po-

przedzających kwalifikację chorego do udziału w programie (astma eozynofilowa) (APD Nucala® 2016). Kryteria włączenia chorych do proponowanego programu lekowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia pacjentów w proponowanym programie lekowym leczenia astmy ciężkiej mepolizumabem.

Program lekowy dla mepolizumabu	
<b>Ogólna definicja populacji</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 albo <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie</li> </ul>
<b>Kryteria dotyczące intensywności leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt;1000</math> <math>\mu\text{g}</math> dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny)</li> </ul>
<b>Kryteria dotyczące braku kontroli choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów:               <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów;</li> </ol> </li> </ul>
<b>Pozostałe kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <math>&lt;80\%</math> wartości należącej w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;</li> <li>wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału.</li> </ul>

W niniejszej analizie, oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało oparte na liczebności populacji chorych obecnie otrzymujących omalizumab w ramach prowadzonego programu lekowego leczenia astmy ciężkiej alergicznej. W przypadku obydwu terapii populację docelową stanowią pacjenci z ciężką astmą, u których wyczerpano możliwości zwiększania intensywności standardowego leczenia, nie uzyskując pomimo to zadowalającej kontroli objawów choroby. Różnicowanie populacji dla tych leków następuje dopiero w zakresie rodzaju astmy: omalizumab jest stosowany w astmie o podłożu alergicznym, natomiast mepolizumab – w ciężkiej, oporniej na leczenie astmie eozynofilowej, zarówno o podłożu alergicznym, jak i niealergicznym (szczegółowe porównaniu kryteriów obu programów przedstawiono w rozdziale 1.1.7.2. )

Należy zaznaczyć, że w przypadku ciężkiej astmy eozynofilowej pacjenci obciążeni są szczególnie złym rokowaniem. Agresywny przebieg choroby, związany ze zwiększoną dusznością i częstymi zaostrzeniami, które najczęściej wymagają wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, powodują znaczną utratę jakości życia pacjentów (także na skutek powikłań związanym z długotrwałym przyjmowaniem kortykosteroidów systemowych), oraz generuje ogromne koszty dla systemu opieki zdrowotnej i społecznej. 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. Wprowadzenie mepolizumabu wypełni tę lukę i umożliwi dużej grupie chorych leczonych obecnie nieoptymalnie poprawę kontroli choroby.

### 1.1.7.1. Przegląd literatury i źródła wykorzystanych danych

Celem zidentyfikowania źródeł danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono szybki przegląd dostępnej literatury. W ramach tego przeglądu poszukiwano informacji służących do oszacowania liczebności populacji chorych mogących otrzymać mepolizumab na podstawie liczby chorych obecnie leczonych omalizumabem w Polsce. Ponadto, przegląd literatury miał na celu również odnalezienie badań wykorzystanych w schemacie oszacowania epidemiologicznego dla omalizumabu oraz mepolizumabu i identyfikację nowych źródeł danych dotyczących rozpowszechniania astmy w Polsce, udziałów ciężkiej niekontrolowanej astmy w całej populacji astmatyków, a także częstości występowania astmy alergicznej oraz eozynofilowej. Odnalezione źródła informacji opisano w rozdziałach poniżej.

#### 1.1.7.1.1. Chorobowość astmy w Polsce

Rozpowszechnienie astmy w Polsce oszacowano na podstawie danych zidentyfikowanych w ramach szybkiego przeglądu literatury (ang. *rapid review*) przeprowadzonego w zasobach sieci Internet. Odszukane badania dają dość niejednoznaczne wyniki – oszacowany na ich podstawie odsetek chorych z astmą w populacji polskiej waha się od 3,66% do 9,5% wśród dorosłych. Powodem takich rozbieżności mogą być nie tylko różne grupy wiekowe uwzględniane w badaniach, lecz również różne kryteria według których stwierdzano chorobę (np. astma potwierdzona diagnostyką lekarza, lub astma stwierdzona przez pacjenta na podstawie obserwacji objawów). Niemniej jednak, pomijając skrajne oszacowania, odsetek dorosłych chorych z astmą kształtował się w zakresie 4%-6%. Informacje na temat poszczególnych odsetków wraz z uwagami zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Chorobowość astmy w populacji Polski.

Odsetek chorych z astmą	Populacja	Źródło	Uwagi
5,40%	Dorośli (17-80 lat)	Liebhart 2007	Wyniki badania PMSEAD, dane z lat 1998-1999; liczebność analizowanej populacji n = 12 970, astma potwierdzona przez lekarza na podstawie zgromadzonych danych medycznych
8,60%	Dzieci (3-16 lat)	Liebhart 2007	Wyniki badania PMSEAD, dane z lat 1998-1999; liczebność analizowanej populacji n = 3 268, astma potwierdzona przez lekarza na podstawie zgromadzonych danych medycznych
4,00%	Dorośli (20-44 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 9 386
4,40%	Dzieci (6-7 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015,	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n =

Odsetek chorych z astmą	Populacja	Źródło	Uwagi
		<i>Komorowski 2011</i>	4 510
6,20%	Dzieci (13-14 lat)	<i>Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011</i>	Wyniki badania <i>ECAP</i> , astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 4 721
9,50% (95% CI: 8,32; 10,86)	Dorośli (20-44 lat)	<i>Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011</i>	Wyniki badania <i>ECAP</i> , astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 2 133
11,40% (95% CI: 9,80; 13,30)	Dzieci (6-7 lat)	<i>Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011</i>	Wyniki badania <i>ECAP</i> , astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 1 328
11,40% (95% CI: 9,27; 13,22)	Dzieci (13-14 lat)	<i>Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011</i>	Wyniki badania <i>ECAP</i> , astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 1 321
7,30% (95% CI: 5,70; 8,90)	Dorośli (17-80 lat)	<i>Kupryś-Lipińska 2010</i>	Wyniki badania populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego, dane z lat 1998-2000; liczebność analizowanej populacji n = 1 057
8,50% (95% CI: 5,20; 11,70)	Dzieci (3-16 lat)	<i>Kupryś-Lipińska 2010</i>	Wyniki badania populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego, dane z lat 1998-2000; liczebność analizowanej populacji n = 283
5,20%	Dorośli (18-75 lat)	<i>Jarvis 2012</i>	Wyniki badania <i>GA<sup>2</sup>LEN</i> , dane polskie dla ośrodka katowickiego z lat 2008-2009; liczebność analizowanej populacji n = 2 672
7,10%	Dorośli (18-75 lat)	<i>Jarvis 2012</i>	Wyniki badania <i>GA<sup>2</sup>LEN</i> , dane polskie dla ośrodka krakowskiego z lat 2008-2009; liczebność analizowanej populacji n = 1 267
6,00%	Dorośli (18-75 lat)	<i>Jarvis 2012</i>	Wyniki badania <i>GA<sup>2</sup>LEN</i> , dane polskie dla ośrodka łódzkiego z lat 2008-2009; liczebność analizowanej populacji n = 1 772
9,79%	Dorośli (50+ lat)	<i>Garin 2015</i>	Wyniki badania <i>COURAGE</i> , dane dla Polski z 16 ośrodków reprezentacyjne dla całej populacji z lat 2011-2012; liczebność analizowanej populacji n = 2 910
6,10% (95% CI: 5,7; 6,4)	Dorośli (60-87 lat)	<i>Bożek 2015</i>	Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego w 16 ośrodkach Polski w latach 2013-2014, n = 7 711
9,60%	Dorośli (18-36 lat)	<i>Romantowski 2015</i>	Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego wśród studentów uniwersytetów trójmiejskich w 2011 roku, liczebność analizowanej populacji n = 1 380
4,17%	Dorośli i dzieci (bd.)	<i>Kowalski 2004</i>	Wyniki badania <i>AIRCEE</i> , n = 10 180, wśród 425 osób stwierdzono aktywny status choroby i na tej podstawie obliczono odsetek chorych z astmą
3,66%*	Dorośli (15-80+ lat)	<i>GUS 2011</i>	Ocena stanu zdrowia ludności wykonana przez GUS w 2009 roku
2,86%*	Dzieci (0-14 lat)	<i>GUS 2011</i>	Ocena stanu zdrowia ludności wykonana przez GUS w 2009 roku

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Głównym źródłem informacji o rozpowszechnieniu astmy w populacji polskiej są dwa duże badania epidemiologiczne: *PMSEAD* (*Liebhart 2007*), przeprowadzone w latach 1998-1999 oraz *ECAP* (*Komorowski 2011*), prowadzone w latach 2006-2008.

Próba *PMSEAD* była wieloośrodkowym badaniem epidemiologicznym przeprowadzonym na losowo wybranej próbie (z wielu ośrodków w Polsce, odzwierciedlających poszczególne regiony geograficzne

kraju) reprezentatywnej dla całej populacji Polski. W badaniu wykorzystano 5 różnych kwestionariuszy, wypełnianych w domach respondentów przez wykwalifikowaną osobę. W ocenie uwzględniano również dodatkową dokumentację medyczną, jeśli była dostępna. Diagnoza astmy była potwierdzana przez eksperta w danym regionie na podstawie zebranych danych oraz przedstawionej dokumentacji medycznej. Analizowana populacja liczyła 12 970 dorosłych (18-80 lat) oraz 3 268 dzieci (3-16 lat) i wykazano, że odsetek chorych z astmą w tych populacjach wyniósł odpowiednio 5,40% oraz 8,60%.

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

W publikacji *Kupryś-Lipińska 2010* przedstawiono informacje o odsetku chorych z astmą w populacji województwa łódzkiego w latach 1998-2000. Analizowano populację dorosłych chorych (17-80 lat,  $n = 1\ 057$ ) oraz dzieci w wieku 3-16 lat ( $n = 283$ ) i odsetek chorych na astmę wyniósł w tych populacjach odpowiednio 7,30% oraz 8,50%. Biorąc jednak pod uwagę małą liczebność próby i udział chorych tylko z jednego województwa, dane te nie odzwierciedlają chorobowości astmy w całej populacji Polski.

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



Informacje na temat epidemiologii astmy w populacji dorosłych chorych odnaleziono również w publikacji *Garin 2015*, prezentującej wyniki dużego badania *COURAGE*, mającego na celu ocenę występowania schorzeń współtowarzyszących w populacji starszych chorych (50+). Dane dla Polski w tym badaniu pochodziły z 16 ośrodków i były reprezentatywne dla całego kraju, natomiast próbę przeprowadzono w latach 2011-2012. Chorobowość astmy w populacji pacjentów w wieku  $\geq 50$  lat ( $n = 2\ 910$ ) wyniosła 9,79%.

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

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

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

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

#### 1.1.7.1.2. Udział astmy ciężkiej w populacji chorych z astmą

Biorąc pod uwagę zapis proponowanego programu lekowego oraz kryteria włączenia stosowane w badaniach dotyczących mepolizumabu (a także zapisy w programie leczenia omalizumabem i obecnie leczoną tym lekiem populację), należy przyjąć że mepolizumabem będą leczeni chorzy z tzw. astmą ciężką oporną na leczenie, którą wyróżnia podręcznik „Interna Szczeklika” (*Nizankowska-Mogilnicka 2015*). Jest to szczególna postać astmy, którą stwierdza się, gdy chorzy muszą stosować w celu kontrolowania choroby wziewne glikokortykosteroidy w dużych dawkach w połączeniu

z LABA (lub lekiem przeciwleukotrienowym czy też teofiliną) przez ostatni rok, albo gdy astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia.

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

Tabela 7. Udział astmy ciężkiej w populacji chorych z astmą.

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

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Uwagi
			badania)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

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

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

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

*Suruki 2012* to abstrakt, w którym przedstawiono wyniki oceny częstości występowania zaostrzeń astmy w podziale na stopnie leczenia według kryteriów GINA, w dużej populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych (368 234 pacjentów) w wieku 18-64 lat. Leczenie 5. stopnia według GINA (leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów wraz z dodatkowym lekiem kontrolującym chorobę oraz dodatkowym leczeniem, np. anty IgE lub systemowymi glikokortykosteroidami) otrzymywało 4,52% chorych uwzględnionych w ocenie przedstawionej w abstrakcie *Suruki 2012*.

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

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

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

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

- przynajmniej 1 wizyta na oddziale ratunkowym związana z astmą;

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

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

#### 1.1.7.1.3. Chorzy z astmą niekontrolowaną pomimo stosowania zalecanego leczenia wśród chorych z astmą ciężką

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

Tabela 8. Chorzy z astmą ciężką nie podlegającą kontroli pomimo zalecanego leczenia.

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

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

postać choroby i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek doustnych glikokortykosteroidów.

#### 1.1.7.1.4. Odsetek chorych z ciężką niekontrolowaną astmą w populacji chorych z astmą ogólną

W trzech analizowanych badaniach odnaleziono informacje o astmie określanej jako ciężka i jednocześnie niekontrolowana, wśród populacji chorych z astmą ogólną. Odsetki chorych z taką astmą zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odsetek chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą w populacji chorych z astmą.

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Uwagi
3,6% (95% CI: 3,0%; 4,1%)	Holandia	<i>Hekking 2015</i>	badanie obserwacyjne mające na celu ocenę częstości występowania ciężkiej, niekontrolowanej astmy w populacji holenderskiej
3,90%	Hiszpania	<i>Quirce 2011</i>	ciężka niekontrolowana przewlekła astma wg zmodyfikowanych kryteriów opartych na klasyfikacji GINA, chorzy w wieku 12+lat, n = 36 649
2,26%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2016</i>	Badanie <i>SUCAS</i> , n= 25 935, chorzy z ciężką, niekontrolowaną astmą w wieku 12 lat i więcej

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

Publikacja *Quirce 2011* przedstawiała badanie przekrojowe mające na celu oszacowanie częstości występowania ciężkiej, przewlekłej niekontrolowanej astmy oddechowej wśród pacjentów leczonych na oddziałach pulmonologicznych oraz alergicznych 164 hiszpańskich szpitali. Ciężka przewlekła niekontrolowana astma została zdefiniowana przez obecność trzech lub więcej kryteriów z następujących: codzienne objawy choroby, ograniczenie aktywności, przynajmniej raz w tygodniu objawy noc-

ne, konieczność stosowania leczenia ratunkowego, wartość  $FEV_1 < 80\%$  wartości należnej oraz więcej niż 3 zaostrzenia choroby w ciągu roku. Przy tak zdefiniowanych kryteriach, ciężką przewlekłą niekontrolowaną astmę stwierdzono u 3,9% spośród 36 649 chorych biorących udział w badaniu.

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

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

#### 1.1.7.1.5. Odsetek chorych z astmą alergiczną

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

Tabela 10. Odsetek chorych z astmą alergiczną.

Odsetek chorych z astmą alergiczną (atopową)	Kraj	Źródło	Uwagi
<b>W populacji chorych z astmą</b>			
65,00%	Unia Europejska	<i>Gaga 2005</i>	badanie <i>ENFUMOSA</i> , wyniki dla 303 chorych z astmą w wieku 16-75 lat, podany odsetek dotyczy potwierdzonej alergii w teście SPT
61,15%	Dania	<i>Knudsen 2009</i>	badanie populacyjne, chorzy na astmę w wieku 14 - 44 lat, n = 489, astmę alergiczną potwierdzano testem SPT
64,10%	Polska	<i>Buczyłko 1997</i>	chorzy na astmę powyżej 30 roku życia z Łodzi, n = 153, astmę alergiczną potwierdzano testem SPT
54,10%	Polska	<i>GUS 2006</i>	informacja zawarta w publikacji GUS z 2007 roku dotyczącej stanu zdrowia ludności Polski w roku 2004, dane dla populacji $\geq 15$ lat
61,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	odsetek pacjentów z atopią, definiowaną jako stężenie $IgE \geq 0,35$ IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 9 testowanych, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 310
62,10%	Stany Zjednoczone	<i>Gergen 2009</i>	badanie <i>NHANES</i> , chorzy z astmą w wieku 6+, n = 651, atopia definiowana jako stężenie $IgE \geq 0,35$ IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 15 testowanych

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

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

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



około 68%. Z kolei w największej z rozpatrywanych prób oceniających mepolizumab, badaniu *DREAM* (*Pavord 2012*), odsetek chorych z atopią wyniósł 50,49%.

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

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

Tabela 11. Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale.

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

Informacje na temat stężenia IgE w populacji chorych z astmą alergiczną IgE zależną odnaleziono w dwóch opublikowanych badaniach, *TENOR* (*Lee 2006*) oraz *NHANES* (*Gergen 2009*). W pierwszym z tych badań podano, że spośród 2 656 chorych w wieku 12+ z astmą alergiczną, 567 chorych (21,35%) miało stężenie IgE < 30 IU/ml, natomiast 306 (11,52%) – stężenie IgE > 700 IU/ml. Na tej podstawie oszacowano, że 67,13% chorych miało stężenie IgE w zakresie 30-700 IU/ml. W drugim badaniu, *NHANES* (*Gergen 2009*), udział chorych z astmą i określonym stężeniem IgE w zakresie 30-1 500 IU/ml został odczytany z wykresu zamieszczonego w publikacji i wyniósł 70,6%.

Informacje o odsetku chorych z eozynofilią (czyli chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem), których stężenie IgE mieściło się w określonym zakresie uzyskano z badania *DREAM* (*Pavord 2012*). Badanie to było dużą próbą kliniczną z randomizacją, w której porównywano różne dawki mepolizumabu podawanego dożylnie wraz z SoC, z samą terapią SoC + PBO. Do badania kwalifikowano

chorych w wieku 12 lat lub więcej z ciężką astmą eozynofilową. Eozynofilię definiowano przez spełnienie jednego z kilku kryteriów, w tym stosowanych w późniejszych badaniach (*MENSA*, *SIRISUS*) kryteriów zawartości eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację. W badaniu tym 75,08% miało stężenie IgE w zakresie 30-700 IU/ml, natomiast 88,60% chorych miało stężenie IgE powyżej 30 IU/ml.

#### 1.1.7.1.7. Odsetek chorych z eozynofilią

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

Tabela 12. Odsetek chorych z eozynofilią (zawartość eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ ).

Odsetek chorych z eozynofilią	Kraj	Źródło	Uwagi
<b>W populacji chorych z astmą</b>			
73,86%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią definiowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili $\geq 150$ komórek/ $\mu\text{l}$ ), n = 616
62,50%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ , populacja ogólna z astmą określoną jako " <i>persistance</i> ", n = 2 392
69,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	odsetek pacjentów z eozynofilią $> 150$ komórek/ $\mu\text{l}$ , populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 310
<b>W populacji chorych z astmą atopową</b>			
78,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	odsetek chorych z eozynofilią $> 150$ komórek/ $\mu\text{l}$ wśród chorych z atopią definiowaną jako stężenie IgE $\geq 0,35$ IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 9 testowanych, populacja dorosłych z astmą 18-64 lat, n = 189

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

W badaniu *Zeiger 2014* starano się wykazać związek pomiędzy zawartością eozynofili we krwi, a częstością występowania zaostrzeń astmy u chorych z oporną postacią tej choroby (ang. *persistance asthma*), stwierdzaną w oparciu o kryteria HEDIS (ang. *Healthcare Effectiveness Data and Information Set*) – pacjent musiał spełniać przynajmniej jedno z poniższych:

- przynajmniej 1 wizyta na oddziale ratunkowym związana z astmą;

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

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

Nieco wyższy odsetek podano w publikacji *Tran 2016*, gdzie wśród dorosłych chorych z astmą ( $n = 310$ ), odsetek chorych wykazujących zawartość eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  wynosił 69,00%. W publikacji *Tran 2016* przedstawiono również odsetek pacjentów z zawartością eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  wśród pacjentów z atopią definiowaną jako stężenie IgE  $\geq 0,35$  IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 9 testowanych, który wyniósł 78%.

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

Tabela 13. Odsetek chorych z eozynofilią wg różnych progów zawartości eozynofili we krwi.

Odsetek chorych z eozynofilią (n/N)	Kraj	Źródło	Uwagi
<b><math>\geq 200</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math></b>			
48,70%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 200/\mu\text{l}$ , populacja ogólna z astmą określoną jako "persistence", $n = 2\ 392$
62,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2014</i>	badanie <i>NHANES</i> , odsetek chorych z liczbą eozynofili $\geq 200/\mu\text{l}$ , populacja ogólna chorych z astmą, dorośli w wieku 18-64 lat, $n = 1\ 721$
52,66%* (28 477/54 072)	Wielka Brytania	<i>Price 2015</i>	odsetek pacjentów z liczbą eozynofili $> 200/\mu\text{l}$ , chorzy w wieku 12-80 lat, $n = 54\ 072$
58,00%	Belgia	<i>Schleich 2014</i>	chorzy z astmą ciężką <sup>b</sup> ( $\geq 18$ lat); poziom eozynofili we krwi $> 188/\mu\text{l}$
<b><math>\geq 260</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math></b>			
51,94%* (414/797)	Stany Zjednoczone	<i>Hanania 2013</i>	badanie <i>EXTRA</i> oceniające efektywność omalizumabu, pacjenci z ciężką, oporną (ang. persistence) astmą alergiczną, zawartość eozynofili $\geq 260$ komórek/ $\mu\text{l}$ , chorzy w wieku 12-75 lat, $n = 797$

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

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

W publikacji *Prazma 2014* (badanie *DREAM*) odnaleziono informacje o udziale pacjentów wyjściowo spełniających drugie kryterium eozynofili stosowane w proponowanym programie lekowym leczenia

astmy ciężkiej mepolizumabem – zawartość eozynofili  $\geq 300$  eozynofili/ $\mu\text{l}$  w trakcie ostatnich 12 miesięcy. Informacje uzyskane z publikacji *Prazma 2014* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odsetek chorych z eozynofilią (zawartość eozynofili  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w trakcie ostatnich 12 miesięcy).

Odsetek chorych z eozynofilią (n/N)	Kraj	Źródło	Uwagi
69,26%* (365/527)	Wiele krajów	<i>Prazma 2014</i>	badanie <i>DREAM</i> , n = 527 z dostępnymi danymi odnośnie eozynofilii w ostatnich 12 miesiącach spośród 616 chorych uczestniczących w badaniu

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych, u których odnotowano zawartość eozynofili  $\geq 300$  eozynofili/ $\mu\text{l}$  w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosił 69,26% w populacji chorych z astmą ciężką. Zaznaczyć należy, że wśród tych chorych byli również obecni pacjenci spełniający inne kryteria eozynofilii (zawartość  $\geq 150$  eozynofili/ $\mu\text{l}$ ) i nie da się ustalić na podstawie dostępnych danych, jaki odsetek chorych spełniał wyłącznie kryterium  $\geq 300$  eozynofili/ $\mu\text{l}$ .

#### 1.1.7.1.8. Chorzy obecnie leczeni omalizumabem w ramach realizowanego programu lekowego

Obecnie w Polsce od 2013 roku realizowany jest program lekowy „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”, w ramach którego chorzy z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną otrzymują omalizumab. W ramach tego programu omalizumab podawany jest pacjentom w wieku 12 lat lub więcej, którzy wymagają stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (> 1000  $\mu\text{g}$  dipropionianu beklometazonu na dobę, lub innego leku w równoważnej dawce) w połączeniu z innymi lekami kontrolującymi astmę, a także wymagają częstego stosowania doustnych glikokortykosteroidów, a ich choroba nie jest wystarczająco kontrolowana (brak kontroli określa się na podstawie obecności 3 spośród 6 kryteriów, między innymi obecności 3 lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku, pogorszenia jakości życia, utrzymującej się obturacji dróg oddechowych). Ponadto pacjenci muszą mieć astmę alergiczną IgE zależną, w której stężenie IgE mieści się w przedziale 30-1 500 IU/ml.

Informacje odnośnie populacji obecnie leczonej w ramach prowadzonego programu lekowego odnaleziono w prezentacjach prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk (*Jahnz-Różyk 2014*, *Jahnz-Różyk 2015a*), przewodniczącej Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej. Zaprezentowano w nich charakterystyki wyjściowe pacjentów na różnych etapach programu (z powodu braku szczegółowych informacji, nie jest jasne, z którego etapu realizowanego programu

pochodzą prezentowane dane; wiadomo że populacja 85 chorych to pacjenci, którzy ukończyli 52 tydzień terapii). Uzyskane informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

Parametr	Chorzy w programie lekowym (Jahnz-Różyk 2015a) (N = 85)	Chorzy w programie lekowym (Jahnz-Różyk 2014) (N = 252)
Średni wiek (SD) [lata]	44,92 (14,09)	45,5 (bd.)*
Odsetek kobiet, n (%)	52* (61,17%)	156 (61,90%*)
Średnia masa ciała, (SD) [kg]	77,36 (18,21)	76,09 (bd.)*
Średnie stężenie IgE, (SD) [IU/ml]	338,96 (260,49)	316,13 (bd.)*
Średni czas trwania astmy, (SD) [lata]	23,97 (13,3)	bd.
Średnia należna wartość FEV <sub>1</sub> , (SD) [%]	61,77 (23,33)	63,03 (bd.)*
Średni wynik ACQ, (SD) [punkty]	bd.	3,60 (bd.)*
Średni wynik AQLQ, (SD) [punkty]	bd.	3,01 (bd.)*
Średnia dawka systemowych glikokortykosteroidów	bd.	12,58 (bd.)*
Średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok (SD)	bd.	4,84 (bd.)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średni wiek osób uczestniczących w programie leczenia ciężkiej astmy omalizumabem wynosił około 45 lat i większość (61%) tej populacji stanowiły kobiety. Czas trwania choroby był stosunkowo długi w opisywanej populacji, wynosząc średnio około 24 lat. Masa ciała chorych biorących udział w programie wynosiła średnio 77 kg, natomiast stężenie IgE wynosiło średnio 316-339 IU/ml. Chorzy biorących udział w programie cechowała znaczna obturacja dróg oddechowych, o czym świadczyła wartość parametru FEV<sub>1</sub>, wynosząca około 62-63% wartości należnej dla danej płci i wieku. Astma była niekontrolowana, o czym świadczy duża średnia liczba zaostrzeń przypadających na pacjenta na rok – 4,84, oraz wysoki wynik kwestionariusza ACQ wynoszący średnio 3,60 punktów (za brak kontroli astmy uznaje się wynik > 1,5 punktu); podobnie, chorych cechowała obniżona jakość życia – średni wynik kwestionariusza AQLQ wynosił 3,01 punktu (obniżenie jakości życia stwierdza się przy wyniku < 5 punktów). Wśród chorych, którzy otrzymywali systemowe kortykosteroidy, średnia dawka tych leków wyniosła 12,58 mg dziennie.

Informacje na temat liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” w kolejnych miesiącach jego trwania uzyskano z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej (ZK ds.

LBCAA), publikowanych na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia. W protokołach tych podano informacje o liczbie chorych aktualnie uczestniczących w programie, w tym o liczbie chorych ze statusem „w toku”, czyli tych, którzy otrzymali już pierwszą dawkę leku, oraz ze statusem „zakwalifikowany”, czyli chorych włączonych do programu, którzy nie otrzymywali jeszcze leczenia. Dodatkowo, w protokołach zamieszczono również informację o liczbie wniosków odrzuconych od początku programu, a także o liczbie chorych którzy zakończyli leczenie od początku programu. Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 16. Liczba chorych uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem według kolejnych protokołów z posiedzeń ZK ds. LBCAA.*

Nr. protokołu:	Data posiedzenie ZK ds. LBCAA	Status pacjenta				
		uczestnicy	w toku	zakwalifikowany*	odrzucony wniosek	zakończony
1	11 marca 2013	0	0	0	0	0
2	19 marca 2013	2	0	2	0	0
3	4 kwietnia 2013	28	2	26	1	0
4	9 maja 2013	104	28	76	21	0
5	6 czerwca 2013	119	58	61	34	0
6	4 lipca 2013	166	111	55	40	0
7	1 sierpnia 2013	192	141	51	42	0
8	5 września 2013	206	178	28	44	0
9	3 października 2013	213	189	24	48	0
10	7 listopada 2013	227	203	24	4	0
11	5 grudnia 2013	254	217	37	57	4
12	03 lutego 2014	279	244	35	64	4
14	6 marca 2014	286	250	36	68	7
15	3 kwietnia 2014	297	269	28	70	9
16	8 maja 2014	305	284	21	71	11
17	10 czerwca 2014	311	293	18	74	17
18	3 lipca 2014	317	296	21	76	18
19	25 sierpnia 2014	321	308	13	bd.	21
20	4 września 2014	320	313	7	80	24
21	2 października 2014	321	315	6	80	26

Nr. protokołu:	Data posiedzenie ZK ds. LBCAA	uczestnicy	w toku	Status pacjenta		
				zakwalifikowany*	odrzucony wniosek	zakończony
22	6 listopada 2014	339	323	16	84	30
23	18 grudnia 2014	345	328	17	87	32
24	8 stycznia 2015	349	334	15	87	33
25	5 lutego 2015	354	338	16	88	35
26	5 marca 2015	364	346	18	88	35
27	2 kwietnia 2015	370	355	15	88	35
28	7 maja 2015	372	358	14	88	40
29	11 czerwca 2015	381	363	18	91	42
30	2 lipca 2015	380	368	18	91	42
31	21 sierpnia 2015	393	374	19	95	52
32	3 wrzesień 2015	399	377	22	96	52
33	8 październik 2015	402	385	17	96	53
34	19 listopad 2015	423	390	33	98	54
35	11 grudnia	423	389	34	98	56
36	7 stycznia 2016	434	410	24	100	60

\* zakwalifikowani od ostatniego posiedzenia ZK ds. LBCAA.

Najnowsze dane pochodzą ze spotkania Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, które odbyło się dnia 7 stycznia 2016 roku, na którym przedstawiono sprawozdanie z prac zespołu za miesiąc grudzień 2015 r. Według tego sprawozdania, w grudniu 2015 roku w programie uwzględniano 434 pacjentów, w tym 410 ze statusem „w toku”, oraz 24 ze statusem „zakwalifikowany”. Od początku trwania programu odrzucono 100 wniosków, natomiast 60 pacjentów zakończyło leczenie.

Informacje odnośnie chorych otrzymujących omalizumab w ramach programu lekowego odnaleziono również w sprawozdaniach kwartalnych NFZ, w których publikowane są dane odnośnie liczby świadczeń wykonanych na danym oddziale w ramach prowadzenia programu lekowego, oraz o liczbie osób, które te świadczenia otrzymały. Dane te zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 17. Liczba chorych leczonych omalizumabem w ramach programu lekowego według kwartalnych sprawozdań NFZ.

Dane za kwartał:	Oddział	Liczba wykonanych świadczeń	Liczba osób
II kwartał 2013	Oddział Chorób Wewnętrznych	34 860	33
	Oddział Alergologiczny	24 385	21
	Oddział Alergologiczny Dla Dzieci	5 850	6
	Oddział Toksykologiczny	13 280	2
	Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc	21 398	6
	Oddział Pulmonologii	88 644	52
	<b>łącznie:</b>	-	<b>120</b>
IV kwartał 2013	Oddział Chorób Wewnętrznych	213 513	50
	Oddział Alergologiczny	325 932	49
	Oddział Alergologiczny Dla Dzieci	75 075	20
	Oddział Toksykologiczny	63 068	3
	Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc	323 605	24
	Oddział Pulmonologii	616 234	96
	<b>łącznie:</b>	-	<b>242</b>
II kwartał 2014	Oddział Chorób Wewnętrznych	14 031	58
	Oddział Alergologiczny	293 033	67
	Oddział Alergologiczny Dla Dzieci	47 577	23
	Oddział Toksykologiczny	7 200	4
	Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc	447 736	29
	Oddział Pulmonologii	418 996	126
	<b>łącznie:</b>	-	<b>307</b>
IV kwartał 2014	Poradnia Gruźlicy i Chorób Płuc	4 800	4
	Oddział Chorób Wewnętrznych	311 850	66
	Oddział Alergologiczny	602 997	79
	Oddział Alergologiczny Dla Dzieci	165 675	23
	Oddział Toksykologiczny	19 800	5
	Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc	856 181	30

Dane za kwartał:	Oddział	Liczba wykonanych świadczeń	Liczba osób
II kwartał 2015	Oddział Pulmonologii	901 368	150
	<b>łącznie:</b>	-	<b>357</b>
	Poradnia Gruźlicy I Chorób Płuc	2 400	4
	Oddział Chorób Wewnętrznych	144 225	61
	Oddział Alergologiczny	286 837	88
	Oddział Alergologiczny Dla Dzieci	77 550	26
	Oddział Toksykologiczny	14 700	6
	Oddział Gruźlicy i Chorób Płuc	433 698	28
	Oddział Pulmonologii	639 310	144
	Oddział Pediatriczny	1 500	2
<b>łącznie:</b>	-	<b>359</b>	

Według danych ze sprawozdań kwartalnych NFZ, do II kwartału 2015 roku (najnowsze dostępne dane), omalizumab w ramach prowadzonego programu lekowego otrzymało łącznie 359 pacjentów, z czego na oddziale alergologicznym dla dzieci oraz oddziale pediatricznym leczono 28 pacjentów.

#### 1.1.7.1.9. Dane demograficzne GUS

W przeprowadzonej analizie wpływu na budżet, w oszacowaniach epidemiologicznych wykorzystano dane demograficzne odnośnie liczby ludności Polski w latach 2013-2014, oraz prognozowanej liczby ludności w latach 2015-2020. Dane te uzyskano na stronie internetowej Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2016*) i przedstawiono liczebności populacji ogółem, chorych dorosłych (18 lat i więcej) oraz chorych w wieku 12 lat i więcej. Ponadto, w celu oszacowania odsetka dorosłych chorych w populacji 12+, oraz odsetka dzieci w tej populacji, przedstawiono również liczebności grup wiekowych 12-17 lat oraz 17 lat. Uzyskane dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ludność Polski w latach 2013-2014 oraz prognoza na lata 2015-2020 (*GUS 2016*).

Dane GUS		Prognozy demograficzne GUS					
2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba ludności Polski							
38 495 659	38 478 602	38 419 006	38 369 390	38 315 463	38 259 532	38 200 552	38 137 804
Liczba dorosłych w Polsce w wieku 18+							
31 500 297	31 535 606	31 542 691	31 535 451	31 515 230	31 490 346	31 454 275	31 404 918

Dane GUS		Prognozy demograficzne GUS					
2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba osób w wieku 12+ w Polsce							
33 849 058	33 812 759	33 762 426	33 720 023	33 687 506	33 667 693	33 667 121	33 693 500
Liczba osób w wieku 12-17 w Polsce							
2 348 761	2 277 153	2 219 735	2 184 572	2 172 276	2 177 347	2 212 846	2 288 582

Całkowita liczba ludności Polski w latach prognozowanego wprowadzenia mepolizumabu do programu lekowego, 2017-2020, wyniesie według oszacowań GUS 38 315 463 w 2017 roku, 38 259 532 w 2018 roku, 38 200 552 w 2019 roku oraz 38 137 804 w 2020 roku. Wśród tej populacji, osób w wieku 12 lat lub więcej będzie odpowiednio 33 687 506, 33 667 693, 33 667 121 oraz 33 693 500.

Znając prognozowaną ludność w Polsce w latach 2017-2010 w poszczególnych grupach wiekowych możliwe było oszacowanie udziałów dorosłych i dzieci w populacji powyżej 12 roku życia.

Tabela 19. Udział dorosłych i dzieci w populacji powyżej 12 roku życia w Polsce (GUS 2016)

Dane GUS		Prognozy demograficzne GUS					
2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Odsetek dorosłych w populacji w wieku 12+							
93,06%	93,27%	93,43%	93,52%	93,55%	93,53%	93,43%	93,21%
Średnio w latach 2017-2020					93,43%		
Odsetek dzieci w populacji w wieku 12+							
6,94%	6,73%	6,57%	6,48%	6,45%	6,47%	6,57%	6,79%
Średnio w latach 2017-2020					6,57%		

Oszacowany odsetek dorosłych w populacji 12+ w latach 2017-2020 wyniesie 93,43%, natomiast odsetek dzieci – 6,57%.

### 1.1.7.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla mepolizumabu

Zgodnie z treścią proponowanego programu leczenia mepolizumabem populację docelową dla tego leku stanowią dorośli chorzy z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, którzy stosują wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów (APD Nucala® 2016).

Populacja docelowa dla mepolizumabu jest zbliżona do populacji docelowej innego leku biologicznego stosowanego w leczeniu astmy ciężkiej – omalizumabu. W przypadku obydwu terapii populację docelową stanowią pacjenci z ciężką astmą, u których wyczerpano możliwości zwiększania intensywności

ności standardowego leczenia, nie uzyskując pomimo to zadowalającej kontroli objawów choroby. Różnicowanie populacji dla tych leków następuje dopiero na kolejnym etapie – omalizumab stosowany jest w ciężkiej, niekontrolowanej astmie alergicznej, natomiast mepolizumab – w ciężkiej, oporniej na leczenie astmie eozynofilowej (która również może być astmą alergiczną). Należy zauważyć, że oba fenotypy astmy ciężkiej: astma eozynofilowa i astma alergiczna nie wykluczają się nawzajem. W tabelce poniżej zestawiono kryteria włączenia stosowane obecnie w programie leczenia omalizumabem, oraz te w proponowanym programie lekowym dla mepolizumabu.

Tabela 20. Porównanie kryteriów włączenia do programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem, oraz do proponowanego programu lekowego leczenia astmy ciężkiej mepolizumabem.

	Program lekowy dla mepolizumabu	Program lekowy dla omalizumabu
<b>Ogólna definicja populacji</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 albo <math>\geq 300</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powyżej 12 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całorocznie potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE</li> </ul>
<b>Kryteria dotyczące intensywności leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt;1000</math> <math>\mu\text{g}</math> dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (<math>&gt;1000</math> <math>\mu\text{g}</math> dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora <math>\beta</math>-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny);</li> <li>częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy</li> </ul>
<b>Kryteria dotyczące braku kontroli choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów:               <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów;</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:               <ol style="list-style-type: none"> <li>objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ <math>&gt;1.5</math> pkt),</li> <li>3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe,</li> <li>hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,</li> <li>incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,</li> <li>utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV1 <math>&lt;60\%</math> wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechu PEF <math>&gt;30\%</math>),</li> <li>pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <math>&lt;5.0</math> punktów),</li> </ol> </li> </ul>

	Program lekowy dla mepolizumabu	Program lekowy dla omalizumabu
<b>Pozostałe kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 &lt;80% wartości należnej w czasie wizyty kwalifikacyjnej;</li> <li>• deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;</li> <li>• wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;</li> <li>• stwierdzenie jednoznacznej reaktywności in vitro (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;</li> <li>• masa ciała 20-150 kg;</li> <li>• niepalenie tytoniu;</li> <li>• wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.</li> </ul>

W przypadku obu leków wymagane jest, by pacjent otrzymywał wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów (> 1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej), oraz by choroba nie była kontrolowana. W treści programów leczenia w obydwu terapiach umieszczono kryteria potwierdzające niską efektywność obecnie stosowanej terapii, po stronie mepolizumabu była to obecność zaostrzeń, natomiast po stronie omalizumabu podano 6 różnych czynników – obecność 3 z nich warunkowała brak kontroli choroby. Pozostałe kryteria włączenia wynikały głównie ze specyfikacji każdego leku – w przypadku mepolizumabu wymagana jest eozynofilia zdefiniowana przez liczbę eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji, lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w trakcie roku poprzedzającego kwalifikację, natomiast w programie dla omalizumabu wymagana jest obecność alergii IgE zależnej, ze stężeniem IgE w przedziale 30-1500 IU/ml. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, można założyć, że oba programy lekowe (omalizumabu oraz mepolizumabu) są na tyle podobne, że o kwalifikacji chorego do jednego lub drugiego programu będzie decydowała obecność lub brak astmy eozynofilowej, o podłożu alergicznym bądź niealergicznym. Szacując, więc populację docelową dla mepolizumabu na podstawie chorych kwalifikowanych do omalizumabu można założyć, że w większości kryteria kwalifikacyjne dla mepolizumabu będą również spełnione przez tych chorych, więc aby oszacować populację wspólną dla obu tych leków, wystarczy ustalić odsetek chorych z eozynofilią wśród pacjentów kwalifikujących się do omalizumabu.

Astma eozynofilowa oraz astma alergiczna nie wykluczają się wzajemnie – część pacjentów z astmą alergiczną może mieć również astmę eozynofilową, i na odwrót (*Tran 2016*). Ogólnie, w populacji chorych z astmą około 61% chorych wykazuje astmę alergiczną zależną od IgE, podobny odsetek, 69%, astmę eozynofilową (rozumianą jako liczbę eozynofili  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ ), natomiast chorzy mogący zostać zakwalifikowani do obu tych typów astmy stanowią 47% wszystkich chorych z astmą (*Tran 2016*). Dlatego należy spodziewać się, że część pacjentów kwalifikujących się do leczenia omalizumabem lub mepolizumabem będzie mogła otrzymywać oba te leki. Z tego powodu po wprowadze-

niu programu lekowego dla mepolizumabu, lek ten będzie mógł być stosowany nie tylko u pacjentów obecnie otrzymujących SoC (którzy nie kwalifikują się do omalizumabu), a także u części chorych obecnie otrzymujących omalizumab. Na populację docelową mepolizumabu składają się, więc chorzy kwalifikujący się tylko do mepolizumabu, obecnie leczeni SoC, oraz część chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem.

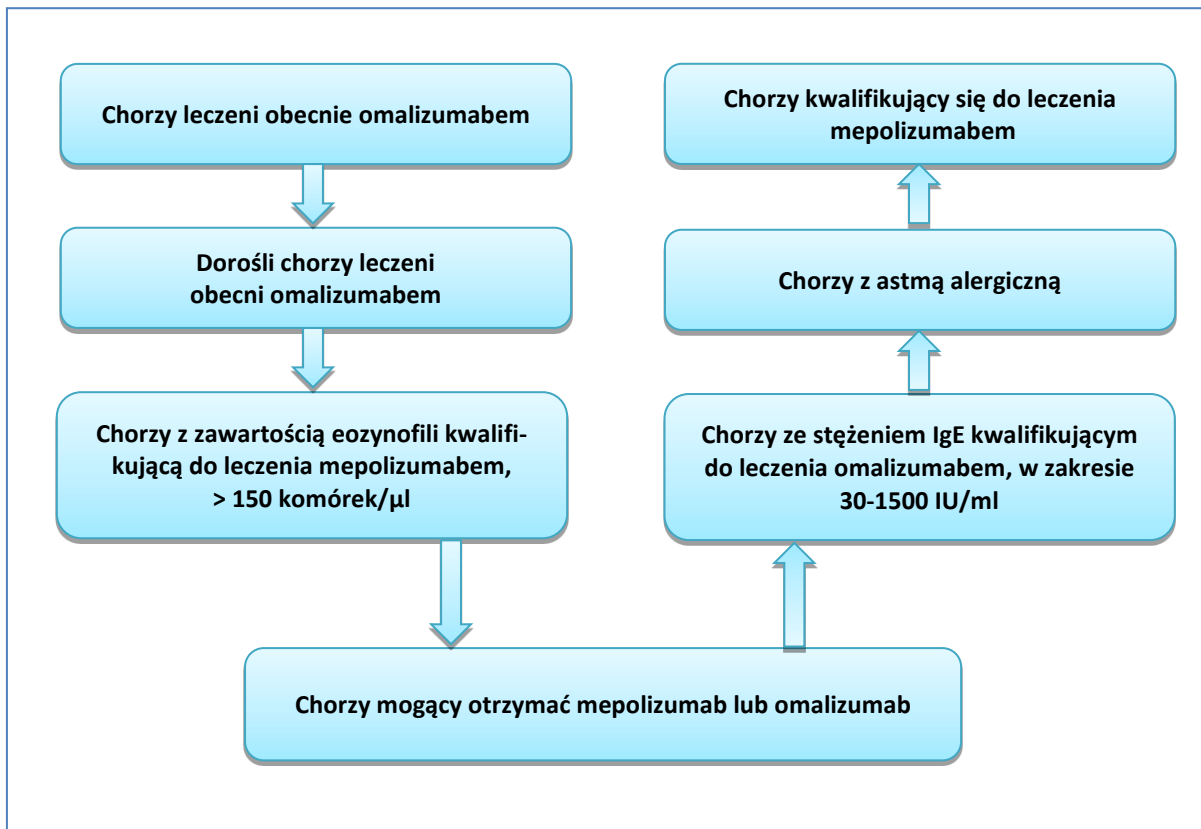
Ciężka astma, w której nie uzyskuje się wystarczających efektów terapeutycznych pomimo stosowania standardowej terapii stanowi wspólną populację wyjściową do leczenia omalizumabem oraz mepolizumabem, dlatego w oszacowaniu epidemiologicznym, w celu ustalenia liczby chorych z taką postacią astmy, wykorzystano schemat analogiczny do tego użytego dla oszacowania populacji dla omalizumabu. Schemat ten uwzględniono we wniosku refundacyjnym dotyczącym omalizumabu, a jego poprawność została potwierdzona opinią ekspertów klinicznych, został też opublikowany w dokumencie podsumowującym konferencję „IV kliniczne forum ekspertów/II spotkanie ekspertów - leczenie ciężkiej astmy alergicznej omalizumabem” (Kuna 2014). Autorzy oszacowali populację docelową dla omalizumabu na około 1 200 pacjentów, i należy założyć, że analogiczne oszacowanie dla mepolizumabu przyniesie podobny wynik. Z perspektywy czasu da się zauważyć jednak, że liczba chorych leczonych obecnie w ramach programu leczenia omalizumabem jest wciąż dużo niższa niż przewidywana w oszacowaniu (w grudniu 2015 roku były to 423 osoby). W związku z tym, główne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla mepolizumabu przeprowadzono w oparciu o rzeczywiste dane dotyczące liczebności chorych obecnie kwalifikujących się do leczenia omalizumabem.

W pierwszym kroku mającym na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej należało ustalić, jaki odsetek chorych obecnie kwalifikujących się do leczenia omalizumabem mógłby również otrzymać mepolizumab. Pozwoli to ustalić na podstawie rzeczywistych danych liczbę pacjentów kwalifikujących się do obu leków biologicznych. Następnie, należało określić, jaki odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem kwalifikowałby się również do leczenia omalizumabem. Znajac ustaloną na podstawie rzeczywistych danych liczbę chorych kwalifikujących się do obu leków biologicznych, oraz odsetek jaki ta liczba stanowi w całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, oszacowano liczebność całej populacji kwalifikującej się do leczenia mepolizumabu według wzoru:

$$\text{populacja docelowa MEPO} = \frac{\text{liczba chorych kwalifikujących się do leczenia MEPO lub OMA}}{\% \text{ chorych kwalifikujących się do leczenia MEPO lub OMA w populacji MEPO}}$$

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla mepolizumabu na podstawie liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

Wykres 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla mepolizumabu na podstawie liczby chorych obecnie leczonych omalizumabem w Polsce.



W ten sposób możliwe było oszacowanie liczebności populacji, jaka potencjalnie mogłaby otrzymać mepolizumab po wprowadzeniu programu lekowego. Na populację tą składają się:

- pacjenci, którzy otrzymają mepolizumab zamiast SoC, oraz
- pacjenci którzy otrzymają mepolizumab zamiast omalizumabu (z populacji wyjściowo kwalifikującej się do obu programów lekowych).

Należy założyć jednak, że po wprowadzeniu programu nie od razu wszyscy chorzy, którzy kwalifikują się do leczenia mepolizumabem, otrzymają to leczenie. Z tego powodu w kolejnym etapie oszacowano udziały jakie uzyska mepolizumab w kolejnych latach po wprowadzeniu programu lekowego, zarówno w populacji osób kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, którzy obecnie otrzymują SoC, jak również w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, którzy obecnie otrzymują omalizumab. Założono, że udziały, jakie mepolizumab w kolejnych latach osiągnie w populacji chorych otrzymujących obecnie SoC będą na tym samym poziomie co udziały, jakie uzyskiwał omalizumab w populacji docelowej w pierwszych latach realizacji programu. Udziały mepolizumabu w populacji osób kwalifikujących się do obu leków biologicznych ustalono arbitralnie- założono, że w stanie równowagi 50% chorych otrzyma mepolizumab i nastąpi to w 4 roku trwania programu – udziały we wcześniejszych latach podzielono proporcjonalnie.

Szczegółowe informacje odnośnie procesu szacowania populacji docelowej, udziałów mepolizumabu w kolejnych latach programu oraz informacje o wybranych wariantach analizy przedstawiono w rozdziałach poniżej.

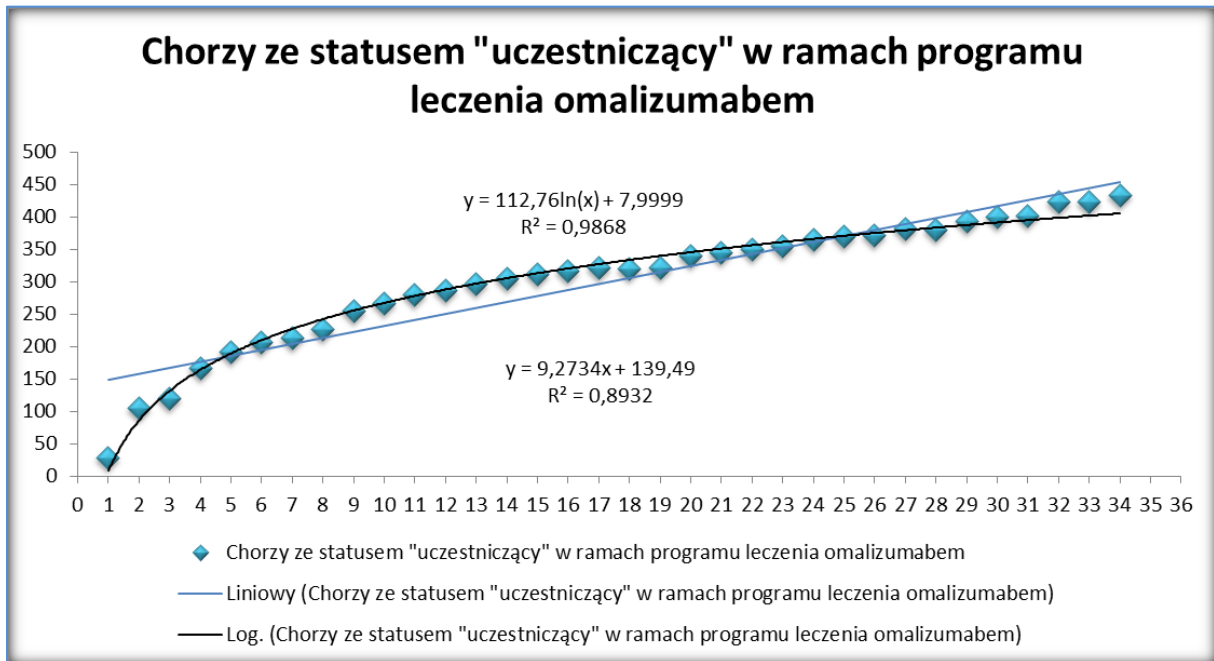
#### 1.1.7.2.1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Podstawowe oszacowanie liczebności populacji docelowej mepolizumabu wykonano w oparciu o liczbę chorych leczonych aktualnie omalizumabem. Liczebność chorych na astmę otrzymujących omalizumab w Polsce ustalono na podstawie protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej publikowanych na stronie internetowej NFZ. W pierwszym etapie wykonano ekstrapolację liczby chorych obecnie leczonych omalizumabem na lata 2017-2020, czyli na 4 kolejne lata po wdrożeniu programu lekowego dla mepolizumabu. Dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej uszeregowano według kolejnych miesięcy trwania programu (na podstawie treści protokołów przyjęto, że sprawozdanie komisji w danym miesiącu przedstawia podsumowanie liczebności chorych za miesiąc poprzedni). W odnalezionych protokołach nie przedstawiono danych za grudzień 2013 – dlatego liczbę pacjentów dla tego miesiąca przyjęto jako średnią danych z listopada 2013 oraz stycznia 2014. Wykorzystano liczebności chorych opisywanych w protokołach jako „uczestniczący w programie”, na których składali się chorzy ze statusem „w toku” (pacjenci którzy otrzymali już pierwszą dawkę leku) oraz chorzy ze statusem „zakwalifikowani”. Populacja ta stanowi podstawę oszacowania, ponieważ najlepiej odzwierciedla chorych spełniających kryteria włączenia do programu leczenia omalizumabem (do której oszacowania dążono). Ponadto, populacja ta uwzględnia przepływ chorych w programie. W danym punkcie czasowym programu populacja określana jako „uczestniczący w programie” uwzględnia zarówno zmniejszenie liczby pacjentów (status „zakończony”), jak i ich średni przyrost (gdyż zawiera liczebność chorych kwalifikowanych, którzy jeszcze nie rozpoczęli leczenia). Dodatkowo, na podstawie liczby pacjentów ze statusem „w toku” oszacowano liczbę średniorocznych pacjentoterapii, którą otrzyma populacja kwalifikująca się do wprowadzanego programu (Rozdział 1.1.7.4. ).

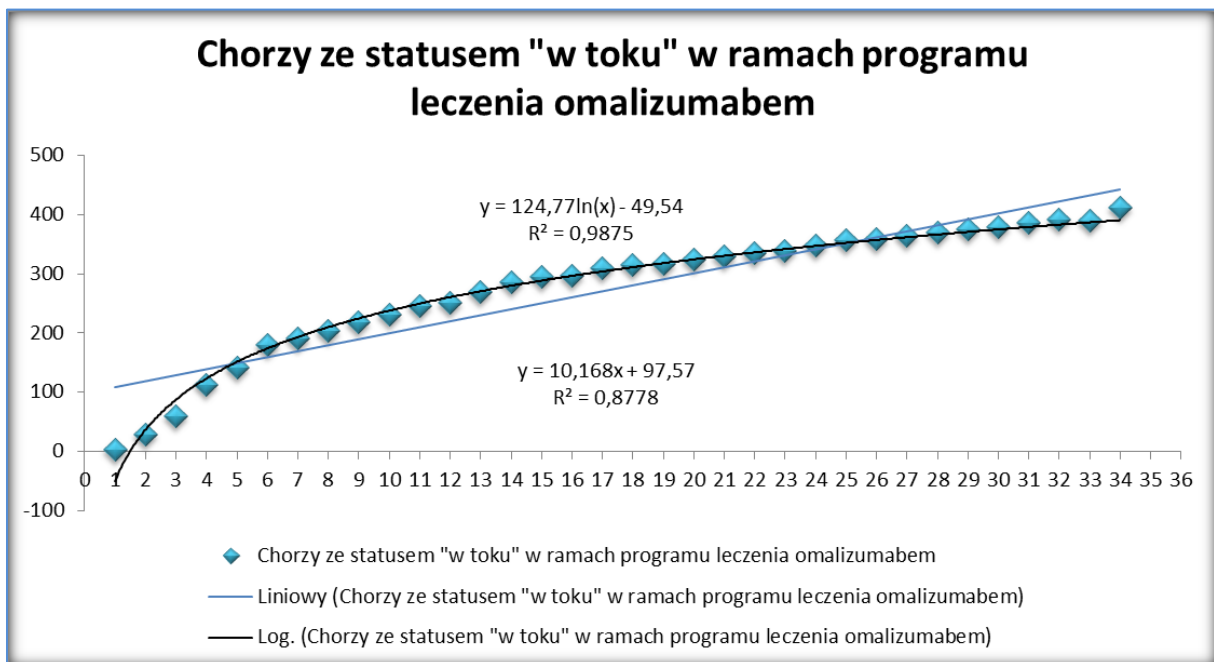
Na podstawie liczby chorych ze statusem „uczestniczący” w programie leczenia omalizumabem wyznaczono linię trendu, pozwalającą przewidzieć przyszłe wartości dla danego punktu czasowego (kolejnych miesięcy trwania programu). Brano pod uwagę prognozę liniową oraz prognozę logarytmiczną. Na wykresach poniżej przedstawiono dane wyjściowe wraz z liniami trendu, wzorem regresji oraz współczynnikiem dopasowania  $R^2$  dla chorych uczestniczących w programie, oraz chorych ze statusem „w toku”.



Wykres 2. Oszacowanie trendu wzrostu liczby osób w populacji chorych uczestniczących w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.



Wykres 3. Oszacowanie trendu wzrostu liczby osób w populacji chorych ze statusem „w toku” w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.



Wśród chorych uczestniczących w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem regresja logarytmiczna lepiej dopasowywała analizowane dane, niż regresja liniowa – współczynniki dopasowania  $R^2$  wyniosły odpowiednio 0,9868 i 0,8932. Podobnie, wśród chorych ze statusem „w toku”, regresja logarytmiczna również okazała się lepiej modelować opisywane dane, niż regresja liniowa: odpo-

wiednio  $R^2=0,9875$  oraz  $R^2 = 0,8778$ . Ponieważ logarytmiczna linia trendu lepiej dopasowywała analizowane dane, wykorzystano ją do prognozy liczby pacjentów w kolejnych latach trwania programu.

W tabeli poniżej zebrano liczebności pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w kolejnych miesiącach jego trwania, a także prognozowaną liczebność pacjentów w latach 2016-2020, obliczoną przy pomocy ustalonych wzorów regresji logarytmicznych.

*Tabela 21. Liczba pacjentów obecnie leczonych w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem oraz prognoza liczebności na lata 2016-2020.*

Data:	Kolejne miesiące uczestniczenia w programie	Liczba uczestniczących	Liczba leczonych
<b>Dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej</b>			
marzec 2013	1	28	2
kwiecień 2013	2	104	28
maj 2013	3	119	58
czerwiec 2013	4	166	111
lipiec 2013	5	192	141
sierpień 2013	6	206	178
wrzesień 2013	7	213	189
październik 2013	8	227	203
listopad 2013	9	254	217
grudzień 2013	10	267	231
styczeń 2014	11	279	244
luty 2014	12	286	250
marzec 2014	13	297	269
kwiecień 2014	14	305	284
maj 2014	15	311	293
czerwiec 2014	16	317	296
lipiec 2014	17	321	308
sierpień 2014	18	320	313
wrzesień 2014	19	321	315
październik 2014	20	339	323
listopad 2014	21	345	328

Data:	Kolejne miesiące uczestniczenia w programie	Liczba uczestniczących	Liczba leczonych
grudzień 2014	22	349	334
styczeń 2015	23	354	338
luty 2015	24	364	346
marzec 2015	25	370	355
kwiecień 2015	26	372	358
maj 2015	27	381	363
czerwiec 2015	28	380	368
lipiec 2015	29	393	374
sierpień 2015	30	399	377
wrzesień 2015	31	402	385
październik 2015	32	423	390
listopad 2015	33	423	389
grudzień 2015	34	434	410
<b>Prognoza (regresja logarytmiczna) na lata 2016-2021</b>			
styczeń 2016	35	409	394
luty 2016	36	412	398
marzec 2016	37	415	401
kwiecień 2016	38	418	404
maj 2016	39	421	408
czerwiec 2016	40	424	411
lipiec 2016	41	427	414
sierpień 2016	42	429	417
wrzesień 2016	43	432	420
październik 2016	44	435	423
listopad 2016	45	437	425
grudzień 2016	46	440	428
styczeń 2017	47	442	431
luty 2017	48	445	433
marzec 2017	49	447	436

Data:	Kolejne miesiące uczestniczenia w programie	Liczba uczestniczących	Liczba leczonych
kwiecień 2017	50	449	439
maj 2017	51	451	441
czerwiec 2017	52	454	443
lipiec 2017	53	456	446
sierpień 2017	54	458	448
wrzesień 2017	55	460	450
październik 2017	56	462	453
listopad 2017	57	464	455
<b><u>grudzień 2017</u></b>	<b><u>58</u></b>	<b><u>466</u></b>	<b><u>457</u></b>
styczeń 2018	59	468	459
luty 2018	60	470	461
marzec 2018	61	472	463
kwiecień 2018	62	473	465
maj 2018	63	475	467
czerwiec 2018	64	477	469
lipiec 2018	65	479	471
sierpień 2018	66	480	473
wrzesień 2018	67	482	475
październik 2018	68	484	477
listopad 2018	69	485	479
<b><u>grudzień 2018</u></b>	<b><u>70</u></b>	<b><u>487</u></b>	<b><u>481</u></b>
styczeń 2019	71	489	482
luty 2019	72	490	484
marzec 2019	73	492	486
kwiecień 2019	74	493	487
maj 2019	75	495	489
czerwiec 2019	76	496	491
lipiec 2019	77	498	492
sierpień 2019	78	499	494

Data:	Kolejne miesiące uczestniczenia w programie	Liczba uczestniczących	Liczba leczonych
wrzesień 2019	79	501	496
październik 2019	80	502	497
listopad 2019	81	504	499
<b><u>grudzień 2019</u></b>	<b><u>82</u></b>	<b><u>505</u></b>	<b><u>500</u></b>
styczeń 2020	83	506	502
luty 2020	84	508	503
marzec 2020	85	509	505
kwiecień 2020	86	510	506
maj 2020	87	512	508
czerwiec 2020	88	513	509
lipiec 2020	89	514	510
sierpień 2020	90	515	512
wrzesień 2020	91	517	513
październik 2020	92	518	515
listopad 2020	93	519	516
<b><u>grudzień 2020</u></b>	<b><u>94</u></b>	<b><u>520</u></b>	<b><u>517</u></b>
styczeń 2021	95	522	519
luty 2021	96	523	520
marzec 2021	97	524	521
kwiecień 2021	98	525	523
maj 2021	99	526	524
czerwiec 2021	100	527	525
lipiec 2021	101	528	526
sierpień 2021	102	530	527
wrzesień 2021	103	531	529
październik 2021	104	532	530
listopad 2021	105	533	531
<b><u>grudzień 2021</u></b>	<b><u>106</u></b>	<b><u>534</u></b>	<b><u>532</u></b>

Według oszacowań na podstawie liczby chorych obecnie leczonych omalizumabem, w 2017 roku populacja chorych uczestniczących w programie wyniesie 466 osób; liczba ta wzrośnie do 487 chorych w 2018, do 505 w 2019 roku oraz do 520 w 2020 roku. Analogiczne liczebności dla populacji określanej jako „w toku” (chorzy, którzy otrzymali pierwszą dawkę leku w ramach prowadzonego programu lekowego) wyniesie 457, 481, 500 oraz 517 pacjentów odpowiednio w roku 2017, 2018, 2019 oraz 2020.

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu leczenia mepolizumabem włączani będą wyłącznie dorośli chorzy z astmą. W związku z tym, w celu ustalenia wspólnej populacji dla obydwu terapii biologicznych należało, populacje aktualnie leczonych chorych omalizumabem ograniczyć wyłącznie do dorosłych chorych. Ustalenie odsetka dorosłych chorych leczonych obecnie omalizumabem możliwe było na podstawie dwóch źródeł: prezentacji prof. Jahnz-Różyk (*Jahnz-Różyk 2014*) oraz sprawozdań kwartalnych NFZ. Według Uchwał Rady NFZ na oddziałach nie-pediatrycznych leczono około 92,78% chorych. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych z astmą ciężką leczonych omalizumabem na oddziałach pediatrycznych oraz dla dorosłych zgodnie z danymi sprawozdawczymi NFZ.

Tabela 22. Udział dzieci leczonych w programie leczenia omalizumabem na podstawie kwartalnych danych sprawozdawczych NFZ.

Źródło	Kwartał	Ogólna liczba chorych leczonych <sup>^</sup>	Liczba chorych leczonych na oddziałach pediatrycznych*
NFZ 19/2013/II	II kwartał 2013	120	6
NFZ 5/2014/II	IV kwartał 2013	242	20
NFZ 20/2014/II	II kwartał 2014	307	23
NFZ 4/2015/II	IV kwartał 2014	357	23
NFZ 13/2015/III	II kwartał 2015	359	28
	Łącznie	1 385	100
	Udział dzieci		7,72% (100/1 385)

<sup>^</sup> Oddziały: Chorób Wewnętrznych, Alergologiczny, Alergologiczny dla Dzieci, Toksykologiczny, Gruźlicy i Chorób Płuc, Pulmonologii;

\* Oddział Alergologiczny dla Dzieci.

Z kolei w prezentacji dotyczącej przebiegu realizacji programu leczenia biologicznego w ciężkiej astmie alergicznej w Polsce zamieszczono informację, że spośród 209 osób leczonych ówczesznie w programie, 190 (90,91%) było osobami dorosłymi (*Jahnz-Różyk 2014*).

W obliczeniach wykorzystano wartość 90,91%, jako że dotyczyła chorych bezpośrednio leczonych w programie, natomiast wartości uzyskane z raportów kwartalnych tylko w przybliżeniu oddawały

odsetek dorosłych chorych, gdyż zostały obliczone w oparciu o rodzaj oddziału, na którym leczono pacjenta, oraz uśrednione.

Znając całkowitą liczbę chorych uczestniczących w programie lekowym omalizumabu oraz udział dzieci w tej populacji oszacowano liczbę wyłącznie dorosłych uczestników programu leczenia omalizumabem w Polsce.

Tabela 23. Liczba dorosłych chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem w Polsce.

	2017	2018	2019	2020
Chorzy uczestniczący w programie leczenia omalizumabem w Polsce	466	487	505	520
<i>Odsetek dorosłych chorych leczonych omalizumabem w ramach programu lekowego (Jahnz-Różyk 2014)</i>				90,91%
Dorośli chorzy uczestniczący obecnie w programie leczenia omalizumabem	424	443	459	473

W kolejnym kroku oszacowania ustalono, jaki odsetek chorych obecnie uczestniczących w programie leczenia omalizumabem również kwalifikuje się do terapii mepolizumabem – są to dorośli chorzy leczeni omalizumabem, którzy spełniają kryterium eozynofilii definiowanej jako zawartość eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ .

W proponowanym programie leczenia mepolizumabem zawarto zapis, że kwalifikowani do leczenia będą chorzy z zawartością eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji, lub  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację. W rzeczywistości jednak brak jest szczegółowych i wiarygodnych danych dotyczących udziałów pacjentów, u których przynajmniej raz w ciągu roku wartość tego parametru wynosi  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  (Rozdział 1.1.7.1.7. ). W większości odnalezionych źródeł danych zawartość eozynofilii przedstawiono jako wynik pojedynczego pomiaru w danym punkcie czasowym, z tego względu w analizie przyjęto, że eozynofilia będzie definiowana przez stwierdzenie zawartości eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$ .

Informacje odnośnie drugiego kryterium eozynofilii umieszczonego w programie ( $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację) odnaleziono w publikacji *Prazma 2014*, prezentującej analizę w podgrupach (wyróżnionych ze względu na stosowanie OCS) chorych z badania *DREAM* (Rozdział 1.1.7.1.7. W publikacji *Prazma 2014* podano, że wyjściowo w badaniu *DREAM* warunek zawartości eozynofili  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu ostatnich 12 miesięcy spełniło 365/527 (69,26%) chorych, dla których dostępne były takie dane (spośród 616 chorych uczestniczących w tym badaniu). Nie wiadomo jednak, ilu spośród tych chorych nie spełniało jednocześnie pozostałych kryteriów eozynofilii, biorąc pod uwagę jednak niewiele mniejszą liczebność tej grupy niż chorych z zawartością

eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji ( $n = 467$ ), można wywnioskować, że większość chorych spełniających kryterium  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w ciągu ostatnich 12 miesięcy, spełniała również kryterium  $\geq 150$  komórek/ $\mu\text{l}$  w momencie kwalifikacji.

W dostępnych materiałach prezentujących charakterystyki pacjentów leczonych omalizumabem w ramach programu lekowego w Polsce nie odnaleziono informacji o odsetku chorych z eozynofilią. Dlatego przeszukano badania oceniające chorych leczonych omalizumabem, i w próbie *EXTRA* (*Hanania 2013*) odnaleziono informacje o zawartości eozynofili wśród chorych otrzymujących omalizumab. W próbie tej 48,06% chorych miało zawartość eozynofili  $< 260$  komórek/ $\mu\text{l}$ , natomiast 51,94% chorych –  $\geq 260$ . Wartości ta jest wyższa niż analogiczna w ogólnej populacji astmatyków, gdzie odsetek chorych z zawartością eozynofili  $> 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  wynosił od 30% do 41% (Rozdział 1.1.7.1.7. ). Podobny rozkład jak w badaniu *EXTRA* zaobserwowano w badaniu *DREAM* dotyczącym mepolizumabu, gdzie 47,73% chorych miało zawartość eozynofili  $> 300$  komórek/ $\mu\text{l}$ . Należy zaznaczyć, że w próbie *DREAM*, w przeciwieństwie do późniejszych badań dotyczących mepolizumabu tj. *MENSA*, *SIRIUS*, nie wymagano by wszyscy chorzy mieli stężenie eozynofili  $> 150$  lub  $>300$  komórek/ $\mu\text{l}$ , a eozynofilię definiowano według kilku różnych kryteriów.

Jednak, gdy oceniono odsetek chorych z eozynofilią  $> 300$  komórek/ $\mu\text{l}$  w populacji chorych z astmą alergiczną (a więc bardziej odpowiadającą populacji próby *Hanania 2013*), wynosił on 51% (*Tran 2016*), co było zbliżoną wartością do odsetków z badania *EXTRA*.

Podsumowując powyższe dane zauważono, że:

- rozkład pacjentów z eozynofilią jest zbliżony w populacjach chorych kwalifikujących się do omalizumabu (51,94% chorych z zawartością eozynofili  $\geq 260$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) i mepolizumabu (47,73% chorych z zawartością eozynofili  $\geq 300$ komórek/ $\mu\text{l}$ );
- udział chorych z eozynofilią w populacji chorych z astmą ciężka ogółem jest niższy niż (30,10-41,00% chorych z zawartością eozynofili  $> 300$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) niż a populacji chorych z astmą ciężką kwalifikujących się do omalizumabu i mepolizumabu;
- rozkład pacjentów z eozynofilią jest zbliżony w populacjach chorych kwalifikujących się do omalizumabu (51,94% chorych z zawartością eozynofili  $\geq 260$  komórek/ $\mu\text{l}$  ) oraz w populacji chorych z astmą atopową (51,00% chorych z zawartością eozynofili  $\geq 300$  komórek/ $\mu\text{l}$ ).



Tabela 24. Porównanie rozkładu eozynofilii w odnalezionych badaniach.

Źródło	Charakterystyka populacji	Udział chorych z określoną zawartością eozynofili we krwi [komórek/ $\mu$ l]	
		$\geq 260$	$> 300$
Zeiger 2014, Tran 2014, Tran 2016, Price 2015, Hasegawa 2015	Populacja ogólna chorych z astmą	×	30,10-41,00%
Hanania 2013 (badanie EXTRA)	Populacja chorych z ciężką astmą alergiczną spełniająca kryteria kwalifikacji do omalizumabu	51,94%	×
Pavord 2012 (badanie DREAM)	Populacja chorych z ciężką astmą spełniająca kryteria kwalifikacji do mepolizumabu: eozynofilię definiowano według kilku różnych kryteriów	×	47,73%
Tran 2016	Populacja chorych z astmą atopową	×	51,00%

Ponieważ,

- nie zostały zidentyfikowane dokładne dane dotyczące udziału dorosłych pacjentów z astmą ciężką otrzymujących omalizumab i z liczbą eozynofili we krwi na poziomie  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l (czyli kwalifikujących się do mepolizumabu) oraz
- jak wynika ze zidentyfikowanych danych rozkład pacjentów z poszczególnymi zawartościami eozynofili we krwi w populacjach chorych kwalifikujących się do omalizumabu oraz w populacji chorych z astmą atopową również jest zbliżony,

w analizie założono, że rozkład pacjentów z poszczególnymi zawartościami eozynofili we krwi w populacjach chorych kwalifikujących się do omalizumabu będzie zbliżony do takiego rozkładu w populacji chorych z astmą atopową. Odsetek chorych z zawartością eozynofili  $> 150$  komórek/ $\mu$ l w populacji chorych z astmą atopową zidentyfikowano w badaniu Tran 2016 i wynosił 78%. Wartość ta została uznana za najbardziej wiarygodną dla określenia, jaki odsetek dorosłych chorych obecnie otrzymujących omalizumab ma stężenie eozynofili kwalifikujące do terapii mepolizumabem.

Tabela 25. Liczba chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem.

	2017	2018	2019	2020
Dorośli chorzy uczestniczący w programie leczenia omalizumabem	424	443	459	473
Odsetek chorych leczonych omalizumabem z zawartością eozynofili $\geq 150$ komórek/ $\mu$ l (Tran 2016)				78,00%
Liczba chorych leczonych obecnie omalizumabem kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem	330	345	358	368

Populacja chorych kwalifikujących się jednocześnie do omalizumabu oraz mepolizumabu wyniesie w 2017 roku 330 osób, w 2018 roku – 345 osób, w 2019 roku populacja ta będzie liczyć 358 chorych, natomiast w 2020 roku jej liczebność będzie równa 368 osób.

W następnym kroku oszacowania należało ustalić, jaki odsetek chorych kwalifikujących się do terapii mepolizumabem mógłby jednocześnie kwalifikować się do terapii omalizumabem. W tym celu oszacowano odsetek chorych z astmą alergiczną (atopią), oraz odsetek chorych z IgE w przedziale pozwalającym otrzymać omalizumab (30-1500 IU/ml) wśród chorych kwalifikujących się do terapii mepolizumabem. Dane na temat odsetka chorych z astmą alergiczną odnaleziono w kilku badaniach oceniających mepolizumab, i za najbardziej reprezentatywne uznano dane z badania *DREAM (Pavord 2012)*, gdyż było największą z odnalezionych prób, więc udział chorych z atopią w tej próbie lepiej oddaje udział chorych w całej populacji kwalifikującej się do mepolizumabu. W badaniu tym 50,49% chorych miało astmę alergiczną. W badaniu tym przedstawiono również odsetek chorych z określoną zawartością IgE – 75,08% chorych miało stężenie IgE w przedziale 30-700 IU/ml, natomiast 88,60% chorych – powyżej 30 IU/ml. Ponieważ nie zostały odnalezione dokładnie dane dotyczące odsetka chorych ze stężeniem IgE w przedziale 30-1 500 IU/ml, w obliczeniach przyjęto najbardziej zbliżoną ze zidentyfikowanych danych wartość 88,60%. Założenie to nie powinno stanowić dużego ograniczenia, gdyż dostępne dane wskazują na bardzo mały odsetek chorych z IgE > 1500 IU/ml (około 3% według danych z publikacji *Gergen 2009*).

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

W ten sposób ustalono, że łącznie liczby chorych kwalifikujących się do terapii omalizumabem oraz mepolizumabem oraz udziału chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, stanowi liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu.

*Tabela 26. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu – wariant podstawowy analizy.*

	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem kwalifikująca się do leczenia mepolizumabem	330	345	358	368
<i>Odsetek chorych z astmą alergiczną wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem</i>				50,49%
<i>Odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1500 IU/ml wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem*</i>				88,60%

	2017	2018	2019	2020
Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu	738	771	800	823

\* w analizie podstawowej wykorzystano dane dla chorych z IgE powyżej 30 IU/ml

Łączna liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu wyniesie w 2017 roku 738 chorych, w 2018 roku 771 chorych, w 2019 roku 800 chorych, natomiast w 2020 roku liczba ta wyniesie 823 pacjentów.

Wykorzystany w oszacowaniu odsetek (44,73%) jest zbliżony do uzyskanego we wstępnych wynikach badania *IDEAL* zaprezentowanych w doniesieniu konferencyjnym *Suruki 2016*. Badanie *IDEAL* było dużą, obserwacyjną próbą kliniczną sponsorowaną przez firmę GSK, która miała na celu ocenę możliwości kwalifikacji pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą do terapii lekami biologicznymi: mepolizumabem, omalizumabem oraz reslizumabem. W badaniu wyjściowo uwzględniono chorych w wieku 12 lat lub więcej. W próbie *IDEAL* populację całkowitą stanowiło 670 chorych, wśród której wyróżniono podgrupę chorych (n= 502), z której wykluczono pacjentów aktualnie leczonych omalizumabem. W badaniu stwierdzono, że w takiej populacji 20,1% (101/502) chorych kwalifikowało się do terapii mepolizumabem, natomiast do terapii omalizumabem (według kryteriów rejestracyjnych w USA) kwalifikowało się 21,3% chorych (107/502). Wśród chorych kwalifikujących się do mepolizumabu, około 36,6% (37/101) kwalifikowało się również do omalizumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności populacji docelowych dla mepolizumabu z wyróżnieniem chorych kwalifikujących się wyłącznie do mepolizumabu oraz chorych spełniających kryteria kwalifikacji zarówno do terapii mepolizumabem jak i omalizumabem (Tabela 25).

*Tabela 27. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu z wyróżnieniem chorych kwalifikujących się wyłącznie do terapii mepolizumabem oraz chorych kwalifikujących się do terapii mepolizumabem i omalizumabem równocześnie.*

	2017	2018	2019	2020
Populacja docelowa mepolizumab, w tym:	738	771	800	823
chorzy kwalifikujący się tylko do leczenia mepolizumabem	408	426	442	455
chorzy kwalifikujący się do leczenia omalizumabem oraz mepolizumabem	330	345	358	368

W wariantach skrajnych analizy liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem mepolizumabem oszacowano w oparciu o alternatywne źródła danych pozwalające oszacować odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, na podstawie liczby chorych aktualnie otrzymujących omalizumab.

Ponieważ odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem, którzy mogliby się również kwalifikować się do leczenia omalizumabem charakteryzował się największą zmiennością oszacowania (od 26,28% do 60,25%), postanowiono wyróżnić, oprócz najbardziej prawdopodobnego wariantu podstawowego analizy, dwa dodatkowe warianty skrajne: minimalny oraz maksymalny, oparte o wartości tego odsetka. Zaznaczyć należy, że niższe wartości wspomnianego odsetka dają w przeliczeniu większą populację, więc w wariacie minimalnym odsetek ten będzie najwyższy, a w maksymalnym – najniższy.

W wariacie maksymalnym założono, że odsetek chorych z astmą alergiczną wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem będzie na tym samym poziomie co w analizie podstawowej (50,49% z badania *DREAM*). Natomiast odsetek chorych spełniających kryterium IgE zostanie ustalony na podstawie badania *DREAM*, ale dla zakresu od 30-700 IU/ml tj. 75,08%. W procesie doboru źródła danych dotyczących udziału chorych z określoną wartością IgE rozważano również badanie *Nair 2009*, w którym 35% chorych miało astmę atopową. Przy wykorzystaniu danych z *Nair 2009* uzyskiwano najbardziej liczną populację docelową (odsetek chorych kwalifikujących się do mepolizumabu, którzy kwalifikowaliby się również do mepolizumabu wyniósł 26,28%), jednak wynik ten był bardzo niepewny, gdyż w badaniu *Nair 2009* uczestniczyło jedynie 20 chorych i wszyscy otrzymywali systemowe glikokortykosteroidy. Podsumowując w wariacie maksymalnym analizy przyjęto następną w kolejności wartość skrajną, 37,91% (50,49% chorych z astmą atopową z *DREAM* × 75,08% IgE w przedziale 30-700 IU/ml z badania *DREAM*).

Tabela 28. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu – wariant maksymalny analizy.

	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem kwalifikująca się do leczenia mepolizumabem	330	345	358	368
Odsetek chorych z astmą alergiczną wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem (Pavord 2012)				50,49%
Odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1500 IU/ml wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem* (Pavord 2012)				75,08%
Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu	871	910	944	927

\* w wariacie maksymalnym analizy wykorzystano dane dla chorych z IgE w zakresie 30-700 IU/ml

W wariacie maksymalnym analizy liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu wyniesie 871 chorych w 2017 roku, 910 chorych w 2018 roku, 944 chorych w 2019 roku oraz 927 chorych w 2020 roku.

W wariantcie minimalnym założono, że odsetek chorych z IgE <30 IU/ml wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem będzie na tym samym poziomie co w analizie podstawowej (88,60% z badania *DREAM*). Z kolei odsetek chorych z astmą alergiczną wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem zaczerpnięto z pracy *Tran 2016*. Celem badania *Tran 2016* była ocena współwystępowania różnych fenotypów astmy w próbie 310 dorosłych chorych z astmą. W tej populacji u 68% chorych z eozynofilią (> 150 komórek/ $\mu$ l) miało również atopię. Wyższy odsetek, równy 68,37%, chorych kwalifikujący się do leczenia mepolizumabem z astmą alergiczną zidentyfikowano w badaniu *Haldar 2009*. Była to próba mająca na celu ocenę terapii mepolizumabem, ale zastosowane w niej kryteria kwalifikującego są odmienne niż aktualnie obowiązujące (eozynofilia definiowana na podstawie % eozynofili w płwocinie). W związku z niepewnością danych przedstawionych w badaniu *Haldar 2009*, w wariantcie minimalnym analizy przyjęto następną w kolejności wartość skrajną, 60,25% (68,00% chorych z astmą atopową z *Tran 2016*  $\times$  88,60 % IgE powyżej 30 IU/ml z badania *DREAM*).

Tabela 29. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu – wariant minimalny analizy.

	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem kwalifikująca się do leczenia mepolizumabem	330	345	358	368
Odsetek chorych z astmą alergiczną wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem ( <i>Tran 2016</i> )				68,00%
Odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1500 IU/ml wśród kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem* ( <i>Pavord 2012</i> )				88,60%
Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu	547	572	594	611

\* w wariantcie maksymalnym analizy wykorzystano dane dla chorych z IgE powyżej 30 IU/ml

W wariantcie minimalnym analizy liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu wyniesie 547 chorych w 2017 roku, 572 chorych w 2018 roku, 594 chorych w 2019 roku oraz 611 chorych w 2020 roku.

Liczebności populacji uzyskane dla każdego z wariantów w analizie w latach 2017-2020 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Liczebność populacji docelowej mepolizumabu - podsumowanie.\*

Liczebność docelowa populacji mepolizumabu w latach 2017-2020	2017	2018	2019	2020
<b>Wariant podstawowy</b>				
<b>Populacja kwalifikująca się do leczenia mepolizumabem, w tym:</b>	<b>738</b>	<b>771</b>	<b>800</b>	<b>823</b>
chorzy mogący otrzymać tylko mepolizumab	408	426	442	455

Liczebność docelowa populacji mepolizumabu w latach 2017-2020	2017	2018	2019	2020
chorzy mogący otrzymać omalizumab lub mepolizumab	330	345	358	368
<b>Wariant minimalny</b>				
<b>Populacja kwalifikująca się do leczenia mepolizumabem, w tym:</b>	<b>547</b>	<b>572</b>	<b>594</b>	<b>611</b>
chorzy mogący otrzymać tylko mepolizumab	217	227	236	243
chorzy mogący otrzymać omalizumab lub mepolizumab	330	345	358	368
<b>Wariant maksymalny</b>				
<b>Populacja kwalifikująca się do leczenia mepolizumabem, w tym:</b>	<b>871</b>	<b>910</b>	<b>944</b>	<b>972</b>
chorzy mogący otrzymać tylko mepolizumab	541	565	586	604
chorzy mogący otrzymać omalizumab lub mepolizumab	330	345	358	368

\*wartości zaokrąglone

Podsumowując, w wariantcie podstawowym populacja chorych kwalifikujących się do mepolizumabu wyniesie 738 chorych w 2017 roku, 771 chorych w 2018 roku, 800 w 2019 roku oraz 823 chorych w 2020 roku. W przypadku założeń wariantu minimalnego, liczby te ulegną zmniejszeniu do odpowiednio 547, 572, 594 oraz 611 chorych, natomiast w wariantcie maksymalnym wzrosną do odpowiednio 871, 910, 944 oraz 972 chorych w kolejnych latach realizacji programu leczenia mepolizumabem (2017-2020).

#### 1.1.7.2.2. Oszacowanie epidemiologiczne

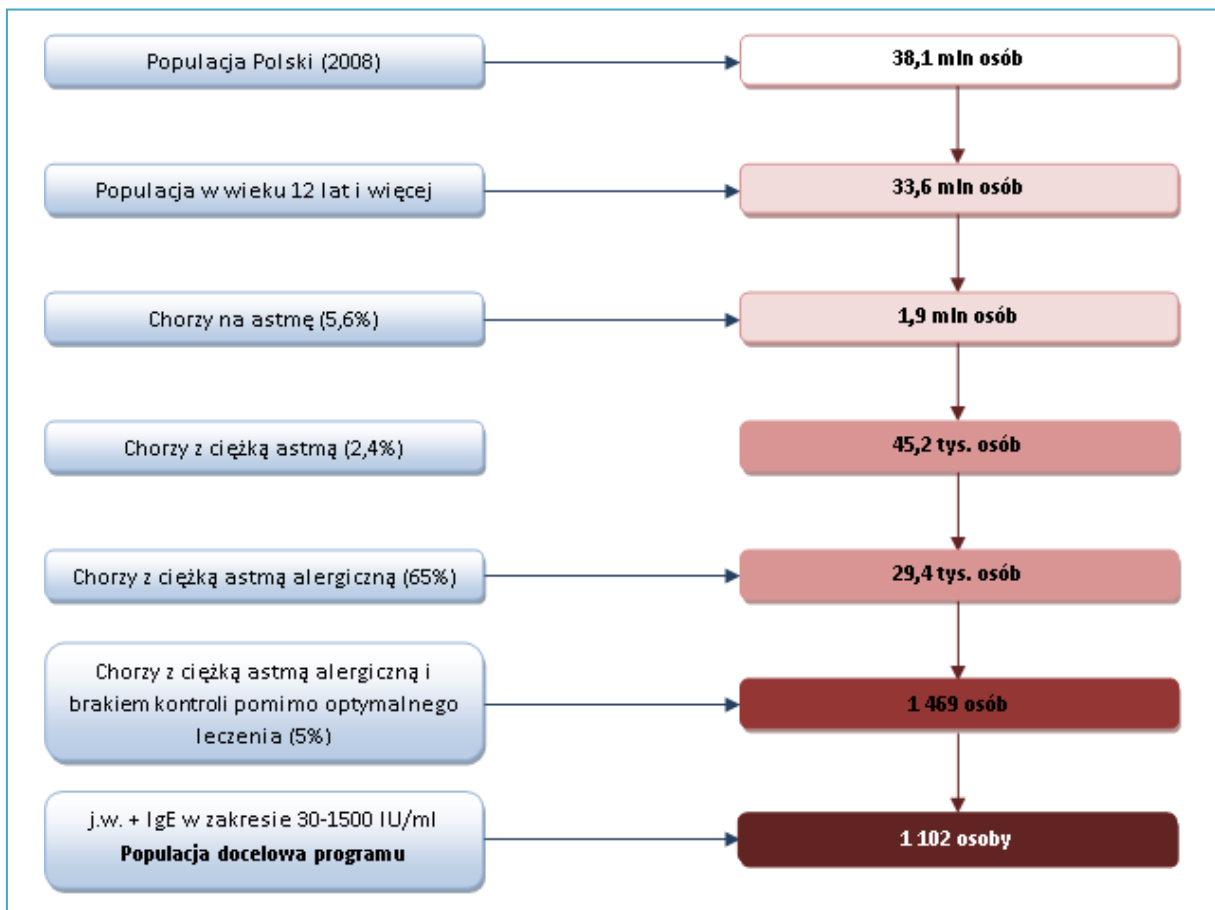
Oszacowanie epidemiologiczne przeprowadzone w ramach niniejszej analizy miało charakter uzupełniający i przeprowadzono je głównie w celu weryfikacji oszacowania opartego na rzeczywistej liczbie chorych leczonych, a także w celu ustalenia udziałów mepolizumabu w populacji kwalifikującej się do leczenia tym lekiem w kolejnych latach po jego wprowadzeniu – dlatego oszacowanie epidemiologiczne przeprowadzono zarówno dla omalizumabu, jak i mepolizumabu.

Oszacowanie epidemiologiczne przeprowadzono w oparciu o uznany schemat, po raz pierwszy zaproponowany w projekcie programu lekowego dla omalizumabu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej”, wnioskowanego przez Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Alergologii, prof. dr hab. n. med. Jerzego Kruszewskiego. Schemat ten następnie wykorzystano do oszacowania epidemiologicznego w analizie wpływu na budżet omalizumabu zgłoszonego do AOTMiT w ramach wniosku refundacyjnego dla tego leku. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT nie wskazał na nieścisłości związane z założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów. Zaznaczono jednak, że rozważana liczebność może być zawyżona w świetle danych Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicz-

nej, według których do stosowania omalizumabu kwalifikowałoby się 200-300 pacjentów w skali roku (AOTM-OT-4351-2/2012).

Schemat ten został też opublikowany w dokumencie podsumowującym konferencję „IV kliniczne forum ekspertów/II spotkanie ekspertów – leczenie ciężkiej astmy alergicznej omalizumabem”. Również w czasie niniejszej konferencji polscy eksperci kliniczni nie wyrazili żadnych wątpliwości dotyczących oszacowanej populacji docelowej dla omalizumabu. Dodatkowo prof. Kruszewski podkreślił, że liczba chorych leczona omalizumabem w programie wskazuje na prawidłowe oszacowanie liczebności tej grupy chorych, którzy spełniają kryterium włączenia do programu, przedstawione przez ekspertów tworzących program. (Kuna 2014). Poniżej przedstawiono schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla terapii omalizumabem.

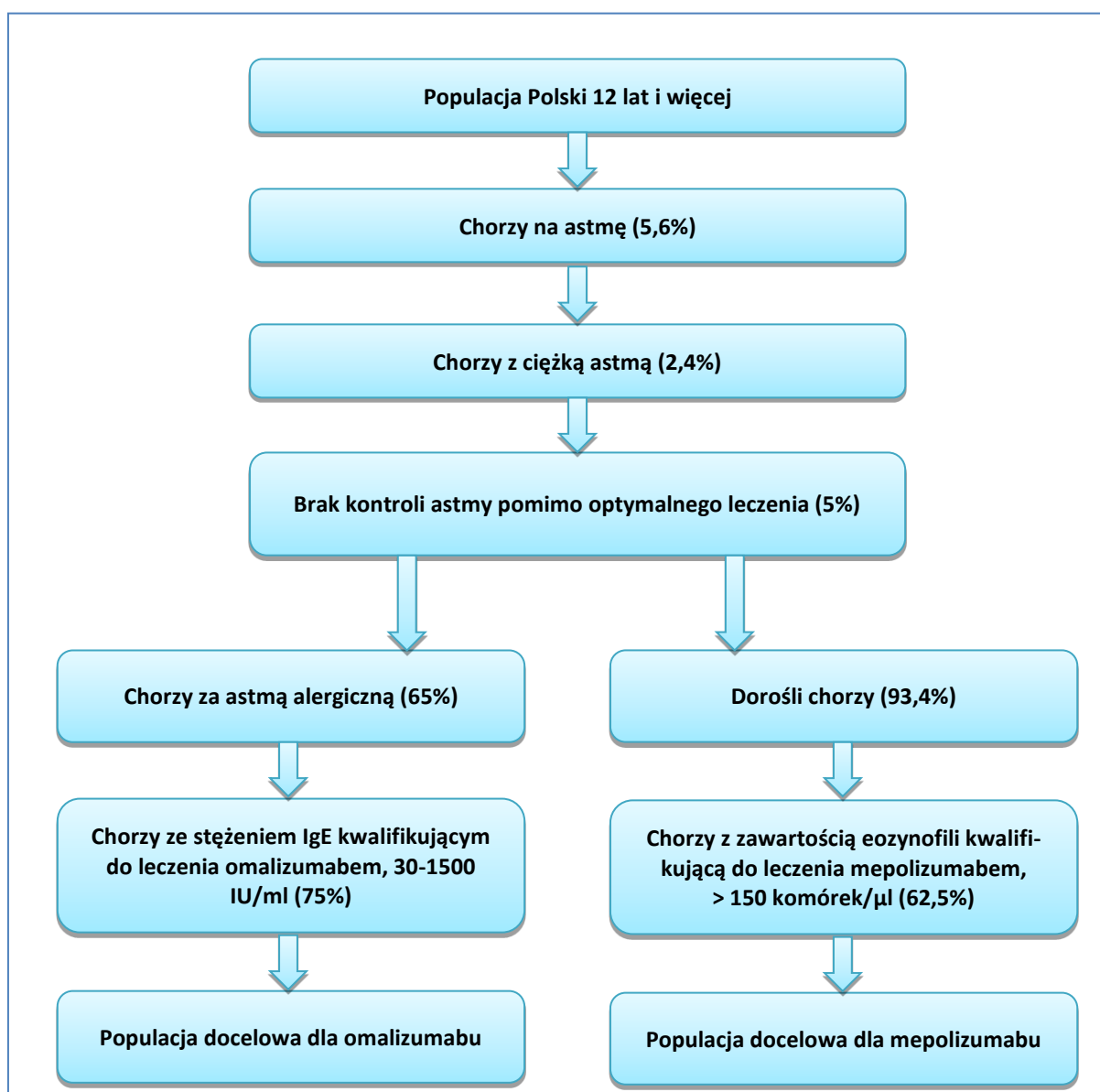
Wykres 4. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla omalizumabu (stan na 2010 rok)(Kuna 2014).



Ze względu na fakt, że populacja docelowa dla leku omalizumab jest zbliżona do populacji docelowej dla mepolizumabu oszacowanie liczebności chorych kwalifikujących się do terapii mepolizumabem oparto na już zaakceptowanych zasadach oszacowania wielkości populacji wymagającej leczenia omalizumabem.

W ramach oszacowania epidemiologicznego wykonano szybki przegląd literatury celem potwierdzenia wcześniej użytych danych, w którym zidentyfikowano kilka alternatywnych źródeł. Publikacje wykorzystane w pierwotnym schemacie, a także odnalezione publikacje prezentujące nowe dane odnośnie poszczególnych kroków oszacowania, przedstawiono w rozdziale 1.1.7.1. Schemat oszacowania epidemiologicznego liczebności populacji docelowej dla mepolizumabu przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Schemat oszacowania populacji docelowej dla mepolizumabu na podstawie danych epidemiologicznych.



W wyszukiwaniu epidemiologicznym założono, że chorzy z ciężką, niekontrolowaną astmą oskrzelową w wieku 12 lat lub więcej będą stanowić wyjściową, wspólną populację dla chorych leczonych omalizumabem oraz mepolizumabem. W obrębie tej populacji, zgodnie z kryteriami włączenia do aktualnie realizowanego programu leczenia mepolizumabem, chorzy z astmą alergiczną i stężeniem IgE



w zakresie 30-1500 IU/ml będą stanowić populację docelową dla omalizumabu (*MZ 25/02/2016*), natomiast dorośli chorzy z zawartością eozynofili > 150 komórek / $\mu$ l – populację dla mepolizumabu (*APD Nucala® 2016*). Oszacowanie dla omalizumabu odzwierciedla oryginalny schemat (zastosowany do przewidywanej liczebności populacji Polski w latach 2017-2020) przedstawiony w publikacji *Kuna 2014*, natomiast część dotycząca mepolizumabu przedstawia opracowanie własne.

Oszacowanie epidemiologiczne liczby chorych kwalifikujących się do terapii omalizumabem rozpoczęto od ustalenia liczebności populacji w wieku 12 lat lub więcej w całej populacji Polski w latach 2017-2020 – dane te uzyskano z prognoz Głównego Urzędu Statystycznego i szczegółowo opisano w rozdziale 1.1.7.1.9. Ogółem prognozowana liczba osób w wieku 12 i więcej lat wynosi odpowiednio 33 687 506, 33 667 693, 33 667 121 oraz 33 693 500 w roku 2017, 2018, 2019 i 2020.

W dalszej kolejności oceniano odsetek chorych na astmę w populacji 12 lat lub więcej lat. W prezentowanym schemacie (Wykres 4) oszacowanie to oparto na wynikach badania *PMSEAD (Liebhart 2007)*, w którym oceniano dorosłych (17-80 lat) oraz dzieci (3-16 lat) i wykazano, że odsetek chorych z astmą w tych populacjach wyniósł odpowiednio 5,40% oraz 8,60%. Odsetek chorych z astmą w populacji 12 lat lub więcej obliczono jako średni ważony odsetek chorych z astmą w populacjach 12-16 oraz 17 lat i więcej, zakładając, że wśród chorych w wieku 12-16 lat odsetek pacjentów z astmą wynosi 8,60%, a w populacji 17+ - 5,40% (co wynika z badania *PMSEAD*), według wzoru:

$$\frac{\text{populacja}_{12-16 \text{ lat}} \cdot \text{chorobowość}_{12-16 \text{ lat}} + \text{populacja}_{17+ \text{ lat}} \cdot \text{chorobowość}_{17+ \text{ lat}}}{\text{populacja}_{12+ \text{ lat}}}$$

Przyjmując liczebności populacji 12-16 oraz 17+ według prognoz GUS na lata 2017-2020, obliczono, że odsetek chorych z astmą w populacji 12+ lat wyniesie 5,58%.

Następnym krokiem było ustalenie odsetka chorych z ciężką astmą wśród chorych na astmę. W prezentowanym schemacie przyjęto wartość 2,41% jako rozpowszechnienie ciężkiej astmy w populacji chorych z astmą. Odsetek ten pochodzi z badania *Hoskins 2000*, i dotyczy chorych biorących udział w próbie, którzy otrzymywali leczenie według 5. stopnia BTS. Według wytycznych BTS cytowanych w publikacji, 5. stopień leczenia obejmował chorych otrzymujących wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (800-2000  $\mu$ g) wraz z krótko działającymi beta-2 mimetykami oraz przewlekle stosowanymi systemowymi glikokortykosteroidami.

Odsetek chorych z ciężką astmą, których choroba nie podlega kontroli pomimo stosowanego leczenia, oszacowano na 5% powołując się na publikację *Long 2005*. W publikacji tej autorzy przytaczają przykład astmy opornej na leczenie i stwierdzają, że w niektórych przypadkach chorzy doświadczają

znaczących objawów związanych z astmą pomimo stosowania najwyższego stopnia dostępnej terapii. Podają, że około 5% chorych ma astmę oporną na leczenie glikokortykosteroidami, ma ciężką postać choroby i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek doustnych glikokortykosteroidów. Informacje odnalezione w publikacjach *Barnes 1998* oraz *Łukaszczuk 2013* potwierdzają taki odsetek.

Oszacowanie populacji dla omalizumabu wykonano obliczając odsetek chorych z astmą alergiczną i odsetek chorych z odpowiednim stężeniem IgE w populacji chorych z ciężką niekontrolowaną astmą. Odsetek chorych z astmą alergiczną ustalono na podstawie danych z europejskiego badania *ENFUMOSA* i wynosił on 65% (303 chorych w wieku 16-75 lat, alergia potwierdzona testem SPT).

Informacje na temat stężenia IgE w populacji chorych z astmą alergiczną IgE zależną ustalono na podstawie dwóch badań, *TENOR* (*Lee 2006*) oraz *NHANES* (*Gergen 2009*). W pierwszym z nich podano, że spośród 2 656 chorych w wieku 12+ z astmą alergiczną, 567 chorych (21,35%) miało stężenie IgE < 30 IU/ml, natomiast 306 (11,52%) – stężenie IgE > 700 IU/ml. Wynika z tego, że 67,13% chorych miało stężenie IgE w zakresie 30-700 IU/ml. W drugim badaniu, *NHANES* (*Gergen 2009*), informacje o odsetku chorych z astmą i określonym stężeniem IgE odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji (udział chorych obliczony na podstawie odczytanych danych przedstawiono w rozdziale 4.1. ). Odsetek chorych z astmą i stężeniem IgE w zakresie 30-1500 IU/ml wyniósł w tym badaniu 70,6%. Populacja badania *TENOR* bardziej odpowiadała docelowej (astma trudna/ciężka), więc wykorzystując dane z publikacji *Gergen 2009* – obliczony odsetek chorych z IgE > 1500 IU/ml wśród chorych z IgE > 700 IU/ml (30,2%) – oszacowano, jaki odsetek chorych z badania *TENOR* będzie miał IgE w zakresie 30-1500 IU/ml i wyniósł on 75% (100%-11,5%×30,2%-21,35%).

W tabeli poniżej podsumowania proces oszacowania populacji docelowej dla omalizumabu.

*Tabela 31. Podsumowanie oszacowania epidemiologicznego liczebności docelowej populacji dla omalizumabu.*

Kolejne lata wprowadzenia mepolizumabu:	2017	2018	2019	2020
Ludność Polski (12 lat lub więcej)	33 687 506	33 667 693	33 667 121	33 693 500
<i>Odsetek chorych na astmę (Liebhart 2007)</i>				5,58%
Liczba chorych na astmę	1 878 380	1 877 275	1 877 243	1 878 714
<i>Odsetek chorych na ciężką astmę (Hoskins 2000)</i>				2,41%
Liczba chorych na ciężką astmę	45 255	45 228	45 227	45 263
<i>Odsetek chorych z brakiem kontroli astmy pomimo optymalnego leczenia (Long 2005)</i>				5,00%

Kolejne lata wprowadzenia mepolizumabu:	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych na ciężką niekontrolowaną astmę oskrzelową	2 263	2 261	2 261	2 263
Odsetek chorych z astmą alergiczną (ENFUMOSA)			65,00%	
Odsetek chorych na astmę z poziomem przeciwciał IgE w przedziale 30-1500 j.m./ml (Gergen 2009, TENOR)			75,00%	
Populacja docelowa omalizumab (ogółem)	1 103	1 102	1 102	1 103

Oszacowana populacja docelowa dla omalizumabu wyniesie odpowiednio 1 103 pacjentów w 2017 i 2 102 pacjentów w 2018 roku, 1 102 w 2019 roku oraz 1 103 w 2020 roku.

Oszacowanie liczebności populacji dla mepolizumabu przeprowadzono obliczając odsetek chorych z astmą eozynofilową w populacji dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą. Udział dorosłych w populacji 12+ obliczono na podstawie prognoz GUS dla lat 2017-2020, a następnie uśredniono, wyniósł on 93,43%. Założono, że w takiej populacji odsetek chorych z liczbą eozynofili we krwi  $\geq 150$  komórek/ $\mu$ l wyniesie 62,50%, na podstawie wyników badania *Zeiger 2014*, gdzie oceniano 2 392 chorych z astmą określaną jako *persistence* (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.1.7.1.7. ). Badanie to zostało wybrane, gdyż oceniało dużą populację chorych z astmą określaną jako *persistence*, przeciwieństwo do badania *Tran 2016*, gdzie informacje o eozynofili przedstawiono dla ogólnej populacji astmatyków i gdzie liczebność populacji wynosiła 310 osób. Niemniej jednak, odsetek chorych z eozynofilią w badaniu *Tran 2016* był zbliżony i wyniósł 69%.

Ostatecznie, populację docelową dla mepolizumabu w wyniku oszacowania epidemiologicznego ustalono na 1 321 chorych w dwóch pierwszych latach trwania programu (2017-2018), 1 320 w roku 2019 oraz 1 322 w roku 2020.

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oszacowania epidemiologicznego, podając liczbę chorych na poszczególnych etapach obliczeń. Zamieszczono w niej również liczbę pacjentów kwalifikujących się do mepolizumabu, którzy kwalifikują się również do leczenia omalizumabem, obliczoną według schematu przyjętego w wariantcie podstawowym analizy (50,49% z astmą alergiczną  $\times$  88,60% z IgE > 30 IU/ml).

Tabela 32. Podsumowanie oszacowania epidemiologicznego liczebności docelowej populacji dla mepolizumabu.

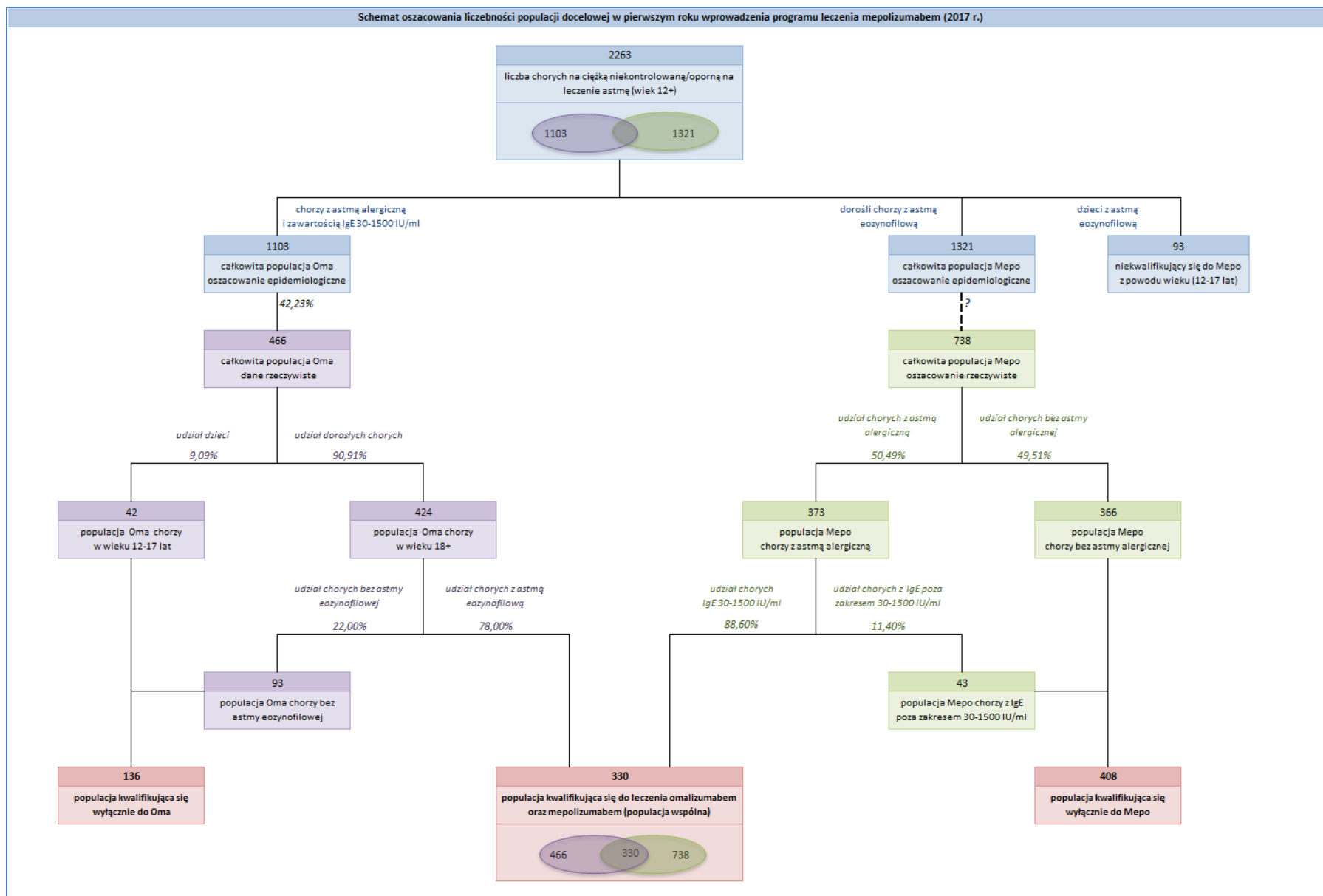
Kolejne lata wprowadzenia mepolizumabu:	2017	2018	2019	2020
Ludność Polski (12 lat lub więcej)	33 687 506	33 667 693	33 667 121	33 693 500

Kolejne lata wprowadzenia mepolizumabu:	2017	2018	2019	2020
<i>Odsetek chorych na astmę (Liebhart 2007)</i>			5,58%	
Liczba chorych na astmę	1 878 380	1 877 275	1 877 243	1 878 714
<i>Odsetek chorych na ciężką astmę (Hoskins 2000)</i>			2,41%	
Liczba chorych na ciężką astmę	45 255	45 228	45 227	45 263
<i>Odsetek chorych z brakiem kontroli astmy pomimo optymalnego leczenia (Long 2005)</i>			5,00%	
Liczba chorych na ciężką niekontrolowaną astmę oskrzelową	2 263	2 261	2 261	2 263
<i>Odsetek dorosłych chorych (18 lat i więcej) (Prognoza GUS)</i>			93,43%	
Liczba dorosłych chorych z niekontrolowaną, ciężką astmą oskrzelową	2 114	2 113	2 113	2 114
<i>Odsetek chorych z zawartością eozynofili <math>\geq 150</math> komórek/<math>\mu</math>l (Zeiger 2014)</i>			62,50%	
<i>Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem z astmą alergiczną (Pavord 2012)</i>			50,49%	
<i>Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem z IgE w przedziale 30-1500 IU/ml (Pavord 2012)</i>			88,60%	
Populacja docelowa mepolizumab (dorośli), w tym	1 321	1 321	1 320	1 322
chorzy kwalifikujący się tylko do leczenia mepolizumabem	730	730	730	730
chorzy kwalifikujący się do leczenia omalizumabem oraz mepolizumabem	591	591	591	591

Oszacowana populacja docelowa dla mepolizumabu wyniesie odpowiednio 1 321 pacjentów w 2017 i w 2018 roku, 1 320 w 2019 roku oraz 1 322 w 2020 roku.

W oszacowaniu epidemiologicznym liczebność populacji chorych z ciężką, niekontrolowaną/oporną na leczenie astmą oskrzelową została ustalona na 2 263 pacjentów. Wśród tej populacji w pierwszym roku wprowadzenia programu leczenia mepolizumabem, 1 321 chorych kwalifikowałoby się do terapii mepolizumabem, natomiast 1 103 osoby – do terapii omalizumabem. Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdziałach powyżej, wiadomo, że w roku 2017 przewidywana liczba chorych kwalifikowanych do programu leczenia omalizumabem wyniesie 466, co stanowi 42,23% populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych. Przyjmując analogiczne dane dla mepolizumabu, należałoby się spodziewać, że populacja docelowa faktycznie kwalifikowana do programu lekowego w pierwszym roku jego wprowadzenia wyniesie 558 pacjentów ( $1\,321 \times 42,23\%$ ). Analogia taka nie jest jednak precyzyjna, gdyż niesie ze sobą szereg niepewności odnośnie możliwości bezpośredniego porównania obu tych populacji. Dlatego zdecydowano się na bardziej dokładne oszacowanie (patrz rozdział 1.1.7.2.1. ), w którym starano się obliczyć wielkość wspólnej populacji dla obu leków, a następnie na jej podstawie oszacować populację docelową dla mepolizumabu. Z oszacowania

na podstawie liczby chorych obecnie leczonych w ramach programu lekowego wynika, że populacja ta wyniesie 738 pacjentów w pierwszym roku programu i taką liczebność wykorzystano w dalszych obliczeniach, co jest bardziej konserwatywnym podejściem niż wykorzystanie wartości 558. Na wykresie poniżej podsumowano liczebności uzyskane w ramach oszacowań populacji docelowej, przedstawione dla 1. roku wprowadzenia mepolizumabu.



### 1.1.7.3. Oszacowanie udziałów chorych leczonych mepolizumabem

Wprowadzenie leczenia mepolizumabem będzie odbywało się stopniowo, co jest równoznaczne z tym, że nie wszyscy chorzy potencjalnie kwalifikujący się do leczenia mepolizumabem, a obecnie kwalifikujący się do SoC lub omalizumabu, będą od razu otrzymywać mepolizumab. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2017 roku i oszacowano wyjściowe udziały mepolizumabu w pierwszym i kolejnych latach od uzyskania refundacji. Mepolizumab będzie zastępował SoC, jak również będzie przejmował część udziałów omalizumabu w populacji nowych chorych kwalifikujących się do obydwu leków, dlatego należało oszacować:

- tempo zyskiwania udziałów przez mepolizumab w populacji chorych otrzymujących SoC (chorzy kwalifikujący się wyłącznie do terapii mepolizumabem);
- tempo zyskiwania udziałów przez mepolizumab w populacji nowych chorych kwalifikujących się zarówno do terapii mepolizumabem jak i omalizumabem.

W przypadku udziałów mepolizumabu w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem lub mepolizumabem, założono, że lekarze będą przepisywać te leki według zasad najlepszej praktyki lekarskiej, czyli omalizumab choremu, który odniesie z niego najlepsze korzyści, i analogicznie w przypadku mepolizumabu. Założono, że w stanie równowagi udziały obu leków w populacji chorych mogących rozpocząć terapię omalizumabem lub mepolizumabem będą wynosić po 50,00%, ze względu na brak czynników różnicujących (poza decyzją lekarza) obie terapie w takiej populacji. Założono, że taki stan równowagi, zostanie osiągnięty w 4. roku od wprowadzenia refundacji mepolizumabu (ostatni rok prognozy), a w latach wcześniejszych (1, 2 i 3 rok refundacji mepolizumabu) będą one przyrastać proporcjonalnie, począwszy od 33% w 1. roku. Zatem zgodnie z założeniem w 2017 roku terapię mepolizumabem otrzyma co trzeci nowy pacjent kwalifikujący się do obu programów lekowych. Przyjęto, że równowaga pomiędzy obiema terapiami nie zostanie uzyskana od razu, gdyż zaraz po wprowadzeniu na rynek mepolizumabu zapoznanie się lekarzy z nową opcją terapeutyczną będzie wymagało czasu, więc w przypadku wyboru między znaną a nową terapią, istnieje większe prawdopodobieństwo przepisania sprawdzonego leczenia. Przyjęte udziały zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 33 Udziały mepolizumabu w populacji nowych chorych kwalifikujących się do terapii zarówno mepolizumabem jak i omalizumabem*

	Udział			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Mepolizumab	33,00%	38,67%	44,33%	50,00%

	Udział			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Omalizumab	67,00%	61,33%	55,67%	50,00%

W analizie założono, że w 2017 roku udziały mepolizumabu w populacji nowych chorych mogących otrzymać oba leki biologiczne wyniosą 33%, następnie wzrosną do 38,67% w roku 2018, do 44,33% w roku 2019 oraz do 50% w roku 2020. Dodatkowo, w ramach wrażliwości testowano warianty, w których mepolizumab uzyska 100% udziałów w populacji nowych pacjentów kwalifikujących się równocześnie do terapii omalizumabem i mepolizumabem w 4. roku terapii, a w kolejnych latach udziały będą rozłożą się proporcjonalnie (25% w pierwszym, 50% w drugim i 75% w trzecim), oraz 50% udziałów w 4 roku terapii przy proporcjonalnym rozkładzie w pozostałych latach (12,5% w pierwszym roku, 25,0% w drugim, oraz 37,50% w trzecim roku). Odsetki wykorzystane w analizie wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 34 Udziały mepolizumabu w populacji nowych chorych kwalifikujących się do terapii zarówno mepolizumabem jak i omalizumabem, przyjęte w analizie wrażliwości*

	Udział			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Udziały nowych chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 100%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie	25,00%	50,00%	75,00%	100,0%
Udziały nowych chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 50%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie	12,50%	25,00%	37,5%	50,0%

W kolejnym kroku oszacowano, jak przyjęte udziały nowych pacjentów kwalifikowanych do leczenia omalizumabem lub mepolizumabem, którzy otrzymają mepolizumab przełożą się na liczebność pacjentów. W tym celu oszacowano w pierwszym kroku średnioroczne liczby nowych chorych kwalifikujących się do programu leczenia omalizumabem w kolejnych latach (2017-2020) (Tabela 21), odejmując liczbę chorych w grudniu roku poprzedzającego dany okres od liczby chorych w grudniu następnego roku. Na tej podstawie obliczono średnioroczne liczby nowych chorych kwalifikujących się zarówno do terapii omalizumabem jak i mepolizumabem, analogicznie do schematu przedstawionego w rozdziale 1.1.7.2.1. Następnie, wykorzystując założone udziały osób, które otrzymają mepolizumab wśród nowych chorych kwalifikujących się do obu terapii biologicznych, obliczono liczbę nowych chorych mogących otrzymać mepolizumab. W ostatnim kroku oszacowano, jaki odsetek wszystkich chorych kwalifikujących się do obu terapii biologicznych będą stanowić chorzy, którzy otrzymają mepolizumab zamiast omalizumabu. Wyniki obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.



*Tabela 35 Podsumowanie oszacowania liczby i odsetka chorych, którzy mogą otrzymać mepolizumab zamiast omalizumabu w populacji kwalifikowanej do obu leków biologicznych*

	2017	2018	2019	2020
Populacja chorych kwalifikujących się do terapii omalizumabem lub mepolizumabem, w tym (wartości zaokrąglone):	330	345	358	368
średnioroczna liczba nowych chorych kwalifikujących się do terapii omalizumabem lub mepolizumabem	19	15	11	10
Zakładany udział nowych pacjentów kwalifikujących się do terapii omalizumabem lub mepolizumabem, którzy otrzymają mepolizumab	33,00%	38,67%	44,33%	50,00%
<b>Liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają mepolizumab zamiast omalizumabu (wartości zaokrąglone)</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
Udział nowych chorych, którzy otrzymają mepolizumab wśród chorych kwalifikujących się do terapii omalizumabem lub mepolizumabem	1,85%	1,68%	1,35%	1,30%

Wśród chorych kwalifikujących się do obu terapii biologicznych, nowych pacjentów w roku 2017 będzie 19, natomiast w kolejnych latach liczby te wyniosą 15, 11 oraz 10. Uwzględniając zakładany odsetek, liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają mepolizumab zamiast omalizumabu wyniesie 6 chorych w 2017 roku, 5 w 2018 roku, oraz po 4 w roku 2019 i 2020. Chorzy ci będą stanowić w kolejnych latach prowadzenia programu leczenia astmy mepolizumabem odpowiednio 1,85%, 1,68%, 1,35% oraz 1,30% chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem lub mepolizumabem.

Przy oszacowaniu udziałów mepolizumabu w populacji chorych otrzymujących obecnie SoC założono, że będą one analogiczne jak udziały omalizumabu w populacji SoC w pierwszych 4 latach trwania jego programu (2013-2016). W celu oszacowania tych udziałów, ustalono docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem w latach 2013-2016 na podstawie oszacowania epidemiologicznego dla omalizumabu, opisanego w rozdziale 1.1.7.2. , a następnie odniesiono względem niej liczbę chorych rzeczywiście kwalifikowanych do programu lekowego (przyjęto liczebności w każdym kolejnym 12 miesiącu trwania programu; dla 3 i 4 roku dane pochodziły z ekstrapolacji). Uzyskane udziały omalizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie oszacowania epidemiologicznego zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 36 Oszacowanie udziałów omalizumabu w populacji otrzymującej SoC w pierwszych 4 latach trwania jego programu (ustalonej na podstawie oszacowania epidemiologicznego).*

Kolejne lata trwania programu:	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Ludność Polski w wieku 12+	33 849 058	33 812 759	33 762 426	33 720 023
Populacja kwalifikująca się do leczenia omalizumabem lub SoC według oszacowania epidemiologicznego	1 108	1 107	1 106	1 104
Liczba osób uczestniczących w programie leczenia omalizumabem <sup>^</sup>	286	364	412	445

Kolejne lata trwania programu:	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Udziały omalizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie oszacowania epidemiologicznego	25,80% (286/1 108)	32,88% (364/1 107)	37,27% (412/1 106)	40,26% (445/1 104)

^ pacjenci ze statusem „uczestniczący” w latach 2013-2015 (patrz rozdział 1.1.7.1.8. ).

Według oszacowania epidemiologicznego (przeprowadzonego jak opisano w rozdziale 1.1.7.2.2. ) w 2013 roku (pierwszy rok leczenia omalizumabem w programie) leczenie tym lekiem mogło otrzymać 1 108 chorych, otrzymało natomiast 286, co daje rzeczywiste udziały na poziomie 25,80%. W kolejnych latach udziały te wynosiły 32,88%, 37,27% oraz 40,26%.

W następnym kroku oszacowano, jaka liczba chorych mogłaby otrzymać mepolizumab lub SoC w kolejnych latach wprowadzenia programu dla mepolizumabu według oszacowania epidemiologicznego (analogicznie dla powyższego oszacowania dla omalizumabu).

*Tabela 37 Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji otrzymującej obecnie SoC.*

Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji otrzymującej obecnie SoC	2017	2018	2019	2020
Chorzy mogący otrzymać mepolizumab (lub SoC) według oszacowania epidemiologicznego	730	730	730	730
Udziały mepolizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie oszacowania epidemiologicznego	25,80%	32,88%	37,27%	40,26%
Liczba chorych, która mogłaby otrzymać mepolizumab zamiast SoC	188	239	272	294

Przyjmując więc, że mepolizumab po wprowadzeniu na rynek będzie odbierał udziały SoC w podobnym tempie co omalizumab, należy spodziewać się, że w 2017 roku mepolizumab otrzyma 188 chorych, 239 w roku 2018, 272 w roku 2019 oraz 294 w roku 2020.

Liczby te odniesiono następnie do docelowej populacji mepolizumabu, uwzględnionej w wariancie podstawowym niniejszej analizy, uzyskując udziały jakie mepolizumab zyska w populacji otrzymującej SoC w kolejnych latach trwania programu według tego oszacowania. Przeprowadzone obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 38 Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie wariantu podstawowego.*

Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie wariantu podstawowego	2017	2018	2019	2020
Chorzy mogący otrzymać mepolizumab (lub SoC) według wariantu podstawowego	408	427	442	456
Liczba chorych, która może otrzymać mepolizumab zamiast SoC	188	240	272	294
Udziały mepolizumabu w populacji SoC ustalonej na pod-	46,17%	56,23%	61,50%	64,50%

Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie wariantu podstawowego	2017	2018	2019	2020
stawie wariantu podstawowego				

W 2017 roku 46,17% chorych mogących otrzymać mepolizumab lub SoC, otrzyma lek biologiczny, natomiast w kolejnych latach odsetki te będą wzrastać do 56,23% w 2018 roku, 61,50% w 2019 roku oraz do 64,50% w 2020 roku.

#### 1.1.7.4. Oszacowanie rocznych pacjentoterapii w kolejnych latach trwania programu

Ponieważ oszacowana populacja dla danego roku po wprowadzeniu programu lekowego nie będzie otrzymywać leczenia przez cały rok, a jedynie od momentu wprowadzenia do programu, bardziej właściwe jest użycie w obliczeniach kosztów programu liczby pełnych rocznych pacjentoterapii. Przyjęto, że odsetek średniorocznych pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikowanych do mepolizumabu będzie taki sam, jak analogiczny odsetek wśród chorych kwalifikowanych do leczenia omalizumabem w kolejnych latach trwania jego programu. Odsetek ten został obliczony na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej. W tym celu obliczono iloraz średniej liczby chorych (uśrednione dane dla kolejnych 12 miesięcy trwania programu) leczonych w kolejnych latach programu omalizumabem i całkowitej liczby chorych uczestniczących w programie w danym roku. Wyniki obliczeń zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39 Oszacowanie odsetka średniorocznych pacjentoterapii w kolejnych latach programu leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

Kolejne lata trwania programu:	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Średnia liczba chorych leczonych omalizumabem (pacjenci ze statusem „w toku”) <sup>^</sup>	154	312	380	418
Całkowita liczba chorych uczestniczących w programie <sup>^</sup>	286	364	412	445
Udział pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem	53,95% (154/286)	85,78% (312/364)	92,23% (412/380)	94,00% (418/445)

<sup>^</sup> pacjenci ze statusem „w toku” (średnia z kolejnych 12 miesięcy) oraz „uczestniczący” (wartości po 12 miesiącach każdego okresu) w latach 2013-2015 (patrz rozdział 1.1.7.1.8. ).

Udział pełnych rocznych pacjentoterapii w kolejnych latach realizacji programu leczenia omalizumabem wynosi kolejno 53,95% w pierwszym, 85,78% w drugim, 92,23% w trzecim oraz 94,00% w czwartym roku trwania programu leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. Ze względu na zbliżoną procedurę wdrażania leczenia w ramach programu lekowego oraz podobną charakterystykę populacji docelowej przyjęto, że odsetki te będą takie same w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem w latach 2017-2020 i omalizumabem w latach 2013-2016.

Tabela 40 Udział pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem.

Kolejne lata trwania programu:	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Udział pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem	53,95%	85,78%	92,23%	94,00%

Udział pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem w kolejnych latach od wprowadzenia wnioskowanego programu leczenia mepolizumabem wyniesie kolejno 53,95%, 87,78%, 92,23% oraz 94,00% w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku.

Podsumowanie liczby rocznych pacjentoterapii mepolizumabem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41 Liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem w kolejnych latach trwania programu po uwzględnieniu udziałów, które terapia mepolizumabem będzie przejmowała względem SoC oraz omalizumabu.

	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
<b>Pacjentoterapie mepolizumabem, w tym:</b>	<b>738</b>	<b>771</b>	<b>800</b>	<b>823</b>
<b>Roczne pacjentoterapie mepolizumabem w populacji kwalifikującej się do mepolizumabu/omalizumab</b>				
chorzy kwalifikujący się do mepolizumabu lub omalizumabu:	330	345	358	368
• udziały mepolizumabu w tej populacji:	1,85%	1,68%	1,35%	1,30%
• udział pacjentoterapii w tej populacji:	53,9%	85,8%	92,2%	94,0%
• <b>pacjentoterapie mepolizumabem:</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
• pacjentoterapie omalizumabem:	327	341	354	364
<b>Roczne pacjentoterapie mepolizumabem w populacji kwalifikującej się do mepolizumabu, która otrzymuje aktualnie SoC</b>				
chorzy kwalifikujący się do mepolizumabu lub SoC:	408	426	442	455
• udziały mepolizumabu w tej populacji:	46,17%	56,23%	61,50%	64,50%
• udział pacjentoterapii w tej populacji:	53,9%	85,8%	92,2%	94,0%
• <b>pacjentoterapie mepolizumabem:</b>	<b>101</b>	<b>205</b>	<b>250</b>	<b>276</b>
• pacjentoterapie SoC:	307	221	192	179
<b>całkowita liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem:</b>	<b>104</b>	<b>209</b>	<b>254</b>	<b>280</b>

Podsumowując, roczna liczba pacjentoterapii mepolizumabem w 2017 roku wyniesie 104, w roku 2018 – 209, liczba ta wzrośnie do 254 w 2019 roku oraz do 280 w 2020 roku.

Oszacowanie liczby pacjentoterapii dla wariantu minimalnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42 Liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem w kolejnych latach trwania programu po uwzględnieniu udziałów, które terapia mepolizumabem będzie przejmowała względem SoC oraz omalizumabu – wariant minimalny.

	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
<b>Pacjentoterapie mepolizumabem, w tym:</b>	<b>547</b>	<b>572</b>	<b>594</b>	<b>611</b>
<b>Roczne pacjentoterapie mepolizumabem w populacji kwalifikującej się do mepolizumabu/omalizumabu</b>				
chorzy kwalifikujący się do mepolizumabu lub omalizumabu:	330	345	358	368
• udziały mepolizumabu w tej populacji:	1,85%	1,68%	1,35%	1,30%
• udział pacjentoterapii w tej populacji:	53,9%	85,8%	92,2%	94,0%
• <b>pacjentoterapie mepolizumabem:</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
• pacjentoterapie omalizumabem:	327	341	354	364
<b>Roczne pacjentoterapie mepolizumabem w populacji kwalifikującej się do mepolizumabu, która otrzymuje aktualnie SoC</b>				
chorzy kwalifikujący się do mepolizumabu lub SoC:	217	227	236	243
• udziały mepolizumabu w tej populacji:	46,17%	56,23%	61,50%	64,50%
• udział pacjentoterapii w tej populacji:	53,9%	85,8%	92,2%	94,0%
• <b>pacjentoterapie mepolizumabem:</b>	<b>54</b>	<b>109</b>	<b>133</b>	<b>147</b>
• pacjentoterapie SoC:	163	118	103	96
<b>całkowita liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem:</b>	<b>57</b>	<b>113</b>	<b>137</b>	<b>151</b>

Podsumowując w wariantcie minimalnym, roczna liczba pacjentoterapii mepolizumabem w 2017 roku wyniesie 57, w roku 2018 – 113, liczba ta wzrośnie do 137 w 2019 roku oraz do 151 w 2020 roku.

Oszacowanie liczby pacjentoterapii w wariantcie maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43 Liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem w kolejnych latach trwania programu po uwzględnieniu udziałów, które terapia mepolizumabem będzie przejmowała względem SoC oraz omalizumabu – wariant maksymalny.

	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
<b>Pacjentoterapie mepolizumabem, w tym:</b>	<b>871</b>	<b>910</b>	<b>944</b>	<b>972</b>
<b>Roczne pacjentoterapie mepolizumabem w populacji kwalifikującej się do mepolizumabu/omalizumabu</b>				
chorzy kwalifikujący się do mepolizumabu lub omalizumabu:	330	345	358	368
• udziały mepolizumabu w tej populacji:	1,85%	1,68%	1,35%	1,30%

	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
• udział pacjentoterapii w tej populacji:	53,9%	85,8%	92,2%	94,0%
• pacjentoterapie mepolizumabem:	3	4	4	4
• pacjentoterapie omalizumabem:	327	341	354	364
<b>Roczne pacjentoterapie mepolizumabem w populacji kwalifikującej się do mepolizumabu, która otrzymuje aktualnie SoC</b>				
chorzy kwalifikujący się do mepolizumabu lub SoC:	541	565	586	604
• udziały mepolizumabu w tej populacji:	46,17%	56,23%	61,50%	64,50%
• udział pacjentoterapii w tej populacji:	53,9%	85,8%	92,2%	94,0%
• pacjentoterapie mepolizumabem:	134	272	332	366
• pacjentoterapie SoC:	407	293	254	238
<b>całkowita liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem:</b>	<b>137</b>	<b>276</b>	<b>336</b>	<b>370</b>

Podsumowując w wariantcie maksymalnym, roczna liczba pacjentoterapii mepolizumabem w 2017 roku wyniesie 137, w roku 2018 – 276, liczba ta wzrosła do 336 w 2019 roku oraz do 370 w 2020 roku.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nucala®, mepolizumab jest stosowany u dorosłych chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Definicja ta odpowiada populacji rozpatrywanej w ramach oszacowania epidemiologicznego, przeprowadzonego w niniejszej analizie. Dlatego można założyć, że liczebność uzyskana w tym oszacowaniu obejmuje wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana. W tabeli poniżej podsumowano wyniki tego oszacowania.

Tabela 44. Podsumowanie oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Kolejne lata wprowadzenia mepolizumabu:	2017	2018	2019	2020
Ludność Polski (12 lat lub więcej)	33 687 506	33 667 693	33 667 121	33 693 500
Liczba dorosłych chorych z niekontrolowaną, ciężką astmą oskrzelową	2 114	2 113	2 113	2 114
Pacjenci, u których może być stosowana wnioskowana technologia	1 321	1 321	1 320	1 322

Roczna liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię, wyniesie średnio 1 321 osób.

### 1.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Nucala® nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych jest równa zero).

### 1.1.10. Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy pacjenta (PP) uwzględniono bezpośrednie 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 zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).

Większość uwzględnionych w analizie kategorii kosztów z pacjenta wynosi 0 zł, w związku z czym w analizie przedstawiono oddzielnie koszty z perspektywy pacjenta wyłącznie wówczas, gdy nie były zerowe tj. koszty leków stosowanych w ramach SoC oraz w zaostrzeniach choroby. Pozostałe koszty przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P, będącej sumą kosztów oszacowanych z perspektywy pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego).

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 programu 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 (2017-2020), 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 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;
- koszt leku Xolair® oszacowano na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w 2015 roku (*NFZ 23/03/2016*);
- zużycie omalizumabu zostało zaczerpnięte z prezentacji *Jahnz-Różyk 2014* przedstawiającej szczegółowe rzeczywiste dane dotyczące 252 chorych leczonych w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem w Polsce, 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*;
- średnia liczba wizyt związanych z podaniem leku Xolair® wynosi 1,5 wizyty na cykl, w analizie wrażliwości testowano warianty w których liczba podań omalizumabu wynosi 1 lub 2 na cykl;
- 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), natomiast u pacjentów leczonych omalizumabem redukcja ta wyniesie 7,72 mg na podstawie prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a*;
- 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 – Dyshawica 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;
- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy zaczerpnięto z badania *MENSA (GSK 2016)*;
- częstość zaostrzeń w podgrupie chorych leczonych omalizumabem będzie na tym samym poziomie co w populacji chorych otrzymujących mepolizumab;
- koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych oraz koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem OCS nie są różniące.

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach:

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

### 1.1.10.1. Koszty interwencji

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

W analizie założono, że preparat Nucala® będzie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J45)” finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

45

[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] 46

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

[Redacted text block]

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 mepolizumab wiąże się z hospitalizacją, której koszt dla płatnika w ramach realizacji programów lekowych będzie odpowiadał aktualnej wycenia 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 47. Koszt podania mepolizumabu (PPP/PPP+P) (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 (PPP/PPP+P).

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

Tabela 48. Koszty monitorowania w programie leczenia mepolizumabem (PPP/PPP+P) (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

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 (PPP/PPP+P).

Tabela 49. Koszty kwalifikacji i weryfikacji w programie leczenia mepolizumabem (PPP/PPP+P) (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 eozynofilową mepolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 50. Roczne koszty terapii mepolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (PPP/PPP+P).

Kategoria kosztów	Roczne koszty [zł/pacjent/rok]
Koszt mepolizumabu	██████████
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
<b>Koszt łączny</b>	<b>██████████</b>

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego mepolizumab wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, w związku z czym należy uwzględnić również koszty leczenia standardowego. Koszty związane z terapią standardową przedstawiono w rozdziale 1.1.10.1.3.

### 1.1.10.1.2. Terapia omalizumabem (Xolair®)

#### 1.1.10.1.2.1. 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 51. 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			NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne		
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Legenda:

Podawać co 4 tygodnie

Podawać co 2 tygodnie

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

W celu ustalenie średniego zużycia omalizumabu wykonano szybki przegląd 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 całkowiti-

tym 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 52. 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>			
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.	380,5 mg	2,54 fiolek	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne RIGE, w którym brało udział 60 specjalistów (alergologia, pneumonologia).
<i>Brusselle 2009</i>			
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.	484,18 mg	3,23 fiolek	Wieloośrodkowe, badanie typu „open-label” PERSIST, 16- i 52- tygodniowe
<i>Caminati 2015</i>			
Kraj: wiele krajów; Populacja: ciężka, niekontrolowana astma aler-	439,33 mg	2,93 fiolek	Badanie mające na celu porównanie wyników badań RCT i rzeczywistej praktyki

Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu		Rodzaj badania
	mg/cykl	liczba fiolek 150 mg/cykl	
<p>giczna;</p> <p>Wiek: średnio: 45,41 lat (w badaniach obserwacyjnych);</p> <p>IgE: średnio 360,41 IU/ml<sup>2</sup>;</p> <p>Masa ciała: średnio 74,12 kg;</p> <p>Liczebność: średnio 708,73.</p>			klinicznej
<i>Kupryś-Lipińska 2014</i>			
<p>Kraj: Polska;</p> <p>Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna, chorzy u których przerwano terapię omalizumabem;</p> <p>Wiek: średnio: 50,73 lat</p> <p>IgE: średnio 213,18 IU/ml<sup>1</sup> zakres: 30-482 IU/ml;</p> <p>Masa ciała: bd.</p> <p>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;</p> <p>Populacja: ciężka, niekontrolowana astma alergiczna;</p> <p>Wiek: średnio: 47,5 lat (Francja), 45,1 lat (Niemcy);</p> <p>IgE: Francja: średnio 273,5 IU/ml; Niemcy: średnio 374,1 IU/ml<sup>3</sup>;</p> <p>Masa ciała: średnio 72,0 kg (Francja), 72,7 kg (Niemcy);</p> <p>Liczebność: 64 (Francja) + 102 (Niemcy)</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 leku do obrotu typu PMS (z ang. <i>Post-marketing surveillance</i> )
<i>Molimard 2014</i>			
<p>Kraj: Francja;</p> <p>Populacja: ciężka astma alergiczna, przerwanie leczenia z powodu dobrej odpowiedzi na leczenie omalizumabem;</p> <p>Wiek: ≥ 6 lat (średnio: 40,7 lat);</p> <p>IgE: &lt;30 IU/ml (1,7%), 30-700 IU/ml (75,0%), ≥ 700 IU/ml (23,3%); średnio: 544 IU/ml</p> <p>Masa ciała: średnio 69,7 kg;</p> <p>Liczebność: 61.</p>	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>			
<p>Kraj: Niemcy;</p> <p>Populacja: ciężka astma;</p> <p>Wiek: &gt; 12 lat (średnio: 43,6 lat)<sup>4</sup>;</p> <p>IgE: 30-700 IU/ml<sup>5</sup> (średnio: 329,1 IU/ml);</p> <p>Masa ciała: średnio 74,4 kg;</p> <p>Liczebność: 61</p>	398,9 mg	2,66 fiolek	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie <i>XCLUSIVE</i>
<i>Vennera 2012</i>			
<p>Kraj: Hiszpania;</p>	414,70 mg	2,76 fiolek	Badanie po wprowadzeniu



Charakterystyka populacji	Średnie zużycie omalizumabu		Rodzaj badania
	mg/cykl	liczba fiolek 150 mg/cykl	
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.			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 53. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce.

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 ( $\pm 14,09$ ) lat; Waga: 77,36 ( $\pm 18,21$ ) kg; IgE: 338,96 ( $\pm 260,49$ ) 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) <sup>^^</sup> 3,27-4,22 fiolek 150 mg/pacjent <sup>^</sup>

\* średnia ważona;

\*\* patrz: Tabela 54;

<sup>^^</sup> oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> 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. Przykład obliczeń zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy dla danych z prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a*, które wykorzystano w jednym z wariantów analizy wrażliwości (Rozdział 4.2.). W poniższej tabeli przedstawiono badania, na podstawie których możliwe było wykonanie powyższego oszacowania średniej dawki omalizumabu.

*Tabela 54. 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
<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>				

Charakterystyka populacji	Rodzaj badania	Średnia masa ciała (SD)	Średnie IgE (SD)	Średnie zużycie omalizumabu na cykl
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
<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 53).

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 cho-

rych 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, wynoszącą 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 55. 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.

#### 1.1.10.1.2.2. 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 56. Cena leku Xolair® (PPP/PPP+P) (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 1.1.10.1.2.1. ). W poniższej tabeli przestawnio średni koszt omalizumabu.

Tabela 57. Koszt omalizumabu – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).

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 (PPP/PPP+P).

Otrzymany w wyniku powyższego oszacowania koszt omalizumabu jest zbliżony do opublikowanego w prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a* kosztu substancji czynnej omalizumab stosowanej w programie leczenia w Polsce, który był równy 69 076,61 zł na pacjenta na rok.

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 58. Średni koszt omalizumabu w przeliczeniu na pacjenta na cykl – analiza wrażliwości (PPP/PPP+P).

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 59. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).

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 (PPP/PPP+P).

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 60. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza wrażliwości (PPP/PPP+P).

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 ryczału za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”.

Tabela 61. Koszty ryczału diagnostycznego w programie leczenia omalizumabem (PPP/PPP+P) (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 62. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (PPP/PPP+P) (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 leczzonego w ramach programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Tabela 63. 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
Koszt ryczałtu 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 1.1.10.1.3.

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

Zgodnie z zaleceniami opisującymi terapię 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 średniej/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 otrzymujących 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*. Dodatkowe dane dotyczące stosowanego leczenia standardowego w populacji chorych z ciężką astmą zostały zidentyfikowane w badaniu *MENSA*, jednakże ze względu na to, że nie są to informacje dotyczące polskiej praktyki klinicznej zostały one uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości (*GSK 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 64. 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%
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 65. 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
	Formoterol	1-2 dawki 2 × dz. (maks. 54 µg/dzień) ( <i>Nizankowska-Mogilnicka 2015</i> ) 54,0 µg/dzień
LABA	Salmeterol	1-2 dawki 2 × dz. (maks. 200 µg/dzień) ( <i>Nizankowska-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 Nie uwzględniono

Lek		Dawkowanie	Przyjęta w analizie dawka dzienna
		salmeterol (82 995 281 DDD formoterolu vs 22 997 409 DDD salmeterolu)	
SABA	Fenoterol	Przewlekle 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	Przewlekle stosuje się 1-2 dawki 3-4 × dz., 1 dawka wynosi 200 µg ( <i>Niżankowska-Mogilnicka 2015</i> )	800,0 µg/dzień
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 substancję 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 analizie 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. Odnalezione 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 66. Oszacowanie % zmniejszenia dawki OCS podczas terapii mepolizumabem w badaniu *SIRIUS*.

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 67. Zmniejszenie dawki OCS podczas terapii mepolizumabem oraz omalizumabem.

Lek biologiczny	Zmniejszenie dawki OCS
Mepolizumab	83,04%

Lek biologiczny	Zmniejszenie dawki OCS
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 ilorzem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych jednostek leku (mg lub µg) (Rozdział 4.1. ). Do oszacowania kosztu jednostkowy poszczególnych substancji czynnych z perspektywy wspólnej płatnika publicznego w pierwszej kolejności obliczono rzeczywistą cenę każdego opakowania leku będącą ilorzem 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 ilorzem rzeczywistej ceny leku z PPP oraz zawartości opakowania. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych jednostek leku (mg lub µg). (Rozdział 4.1. ).

Tabela 68. Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia standardowego (PP/PPP/PPP+P) (MZ 25/02/2016, NFZ 23/03/2016).

Grupa leków	Substancja czynna	PP	PPP	PPP+P
OCS	Prednizon	0,0399 zł/mg	0,044 zł/mg	0,084 zł/mg
ICS w dawce > 1 000 µg/dzień	Beklametazon	0,0002 zł/ µg	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg
LABA	Formoterol	0,0080 zł/ µg	0,077 zł/µg	0,085 zł/µg
SABA	Salbutamol	0,0002 zł/ µg	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg
SAMA	Ipratropii bromidum	0,0352 zł/ dawka	0,087 zł/dawka	0,122 zł/dawka
LTRa	Montelukast	0,0395 zł/mg	0,070 zł/mg	0,109 zł/g
Metyloksantyny	Teofilina	0,0005 zł/mg	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 69. Roczne koszty substancji czynnych wchodzących w skład leczenia standardowego w przeliczeniu na chorego (PP/PPP/PPP+P).

Substancja czynna	Udział chorych	Koszt jednostkowy			Dawka dzienna	Koszt na rok/pacjent*		
		PP	PPP	PPP+P		PP	PPP	PPP+P
Beklame-tazon	100%	0,0002 zł/ µg	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg	3 070,0 µg/dzień	213,43 zł	1 061,73 zł	1 275,17 zł
Formote-rol	94,05%	0,0080 zł/ µg	0,077 zł/µg	0,085 zł/µg	54,0 µg/dzień	148,43 zł	1 423,75 zł	1 572,18 zł
Salbuta-mol	89,29%	0,0002 zł/ µg	0,001 zł/µg	0,001 zł/µg	800,0 µg/dzień	45,96 zł	140,50 zł	186,46 zł
Ipratropii bromi-dum	27,38%	0,0352 zł/ dawka	0,087 zł/dawk a	0,122 zł/dawka	8,0 da-wek/dzień	28,17 zł	69,66 zł	97,83 zł
Montelu-kast	55,95%	0,0395 zł/mg	0,070 zł/mg	0,109 zł/g	10 mg/dzień	80,81 zł	142,60 zł	223,41 zł
Teofilina	28,57%	0,0005 zł/mg	0,0005 zł/mg	0,001 zł/mg	700 mg/dzień	38,50 zł	33,75 zł	72,25 zł
Predni-zon	64,29%	0,0399 zł/mg	0,044 zł/mg	0,084 zł/mg	12,6 mg/dzień (SoC)	117,92 zł	131,40 zł	249,32 zł
					2,1 mg/dzień (z Mepo + SoC)	20,00 zł	22,28 zł	42,28 zł
					4,9 mg/dzień (z Oma + SoC)	45,53 zł	50,74 zł	96,27 zł
SoC						673,23 zł	3 003,38 zł	3 676,61 zł
Łączne koszty		SoC + mepolizumab				575,31 zł	2 894,27 zł	3 469,58 zł
		SoC + omalizumab				600,84 zł	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), 3 676,61 zł (PPP+P) lub 673,23 zł (PP), 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), 3 469,58 zł (PPP+P) oraz 575,31 zł (PP) na pacjenta. Analogiczne koszty dla omalizumabu dodawanego do SoC wynoszą 2 922,72 zł (PPP), 3 523,57 zł (PPP+P) i 600,84 zł (PP).

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 70. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem leczenia standardowego (PPP/PPP+P) (NFZ 109/2015).

Nazwa i kod ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punk-towa	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 4.4.)

Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem SoC wynosi 131,62 zł na pacjenta.

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

Tabela 71. Łączne roczne koszty leczenia standardowego (PPP/PPP+P) – analiza podstawowa.

Terapia	Kosz na rok			
	PP	PPP	PPP+P	
SoC	Łącznie	673,23 zł	3 135,00 zł	3 808,23 zł
	Koszt leków	673,23 zł	3 003,38 zł	3 676,61 zł
	Koszt monitorowania SoC	0 zł	131,62 zł	131,62 zł
Koszt łączny: SoC + mepolizumab	Łącznie	575,31 zł	2 894,27 zł	3 469,58 zł
	Koszt leków	575,31 zł	2 894,27 zł	3 469,58 zł
	Koszt monitorowania SoC	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt łączny: SoC + omalizumab	Łącznie	600,84 zł	2 922,72 zł	3 523,57 zł
	Koszt leków	600,84 zł	2 922,72 zł	3 523,57 zł
	Koszt monitorowania SoC	0 zł	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) i 673,23 zł (PP) . 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) oraz 575,31 zł (PP), natomiast łączny roczny koszt omalizumabu stosowanego z SoC jest równy 2 922,72 zł (PPP) oraz 3 523,57 zł (PPP+P) i 600,84 zł (PP).



Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym rodzaj stosowanego leczenia standardowego ustalono w oparciu o dane z badania *MENSA*, które zostały dostarczone przez wnioskodawcę (*GSK 2016*). Oszacowanie kosztów leczenia standardowego na podstawie badania *MENSA* zamieszczono w rozdziale 4.5.

### 1.1.10.2. 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*).

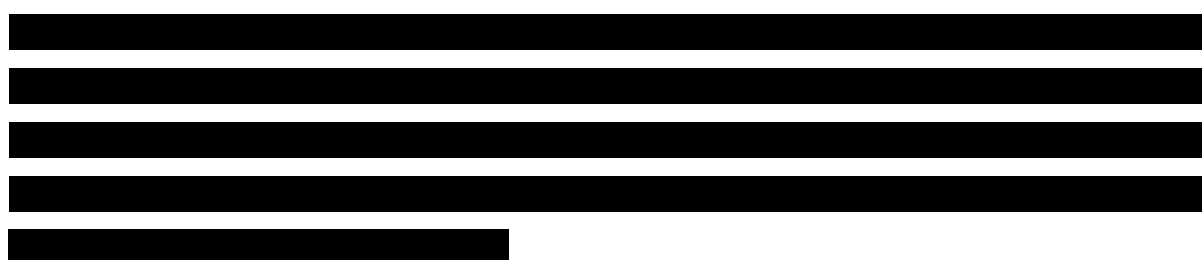


Tabela 72. Udział poszczególnych rodzajów zaostrzeń astmy z badania *MENSA* na podstawie *GSK 2016*.

Rodzaj zaostrzeń astmy	Udział chorych
Zwiększenie dawki OCS	█
Wizyta na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR)	█
Hospitalizacja	█

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 73. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzeń astmy w Polsce (PPP/PPP+P) (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 74. Koszty leczenia zaostrzeń astmy 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 (PPP/PPP+P).

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 (*Niżankowska-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 75. Koszt leków stosowanych w przypadku leczenia zaostrzenia astmy (PP/PPP/PPP+P).

Substancja czynna	Koszt jednostkowy			Dawka dzienna	Czas stosowania	Koszt na zaostrzenie		
	PP	PPP	PPP+P			PP	PPP	PPP+P
Prednizon	0,040 zł/mg	0,044 zł/mg	0,084 zł/mg	50 mg/dzień	7 dni	13,98 zł	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 76. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawek doustnych glikokortykosteroidów (PPP/PPP+P) (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 4.4. ).

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

*Tabela 77. Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS (PP/PPP/PPP+P).*

Kategoria kosztów	PP	PPP	PPP+P
Koszt doustnych glikokortykosteroidów	13,98 zł	15,57 zł	29,55 zł
Koszt wizyt ambulatoryjnych	0 zł	32,90 zł	32,90 zł
łączny koszt	13,98 zł	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) i 13,98 zł (PP).

Znając koszty jednostkowe zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji, przyjęcia na SOR oraz zwiększenia dawki OCS oraz udziały poszczególnych rodzajów zaostrzeń astmy oszacowano średni koszt leczenia zaostrzenia astmy.

Tabela 78. Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy (PP/PPP/PPP+P).

Rodzaj zaostrzenia	Udziały poszczególnych rodzajów zaostrzeń	Koszt leczenia zaostrzenia		
		PP	PPP	PPP+P
Wymagające zwiększenia dawki doustnych glikokortykosteroidów	■	■	■	■
Wymagające wizyty w SOR	■	■	■	■
Wymagające hospitalizacji	■	■	■	■
Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy		11,61 zł	270,03 zł	281,64 zł

Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy wynosi 270,03 zł (PPP) i 281,64 (PPP+P) oraz 11,61 zł (PP).

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 uzupełniające leki biologiczne w skojarzeniu z leczeniem standardowym.

Tabela 79. Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta (PP/PPP/PPP+P).

Stosowana terapia	Roczna częstość występowanie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy	Koszt leczenia zaostrzenia astmy			Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy na pacjenta		
		PP	PPP	PPP+P	PP	PPP	PPP+P
SoC	1,74	11,61 zł	270,03 zł	281,64 zł	10,18 zł	470,90 zł	491,15 zł
SoC + leki biologiczne	0,88	11,61 zł	270,03 zł	281,64 zł	20,25 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) i 10,18 zł (PP). W populacji chorych otrzymujących uzupełniająco leki biologiczne w skojarzeniu z leczeniem standardowym wynoszą 236,84 zł (PPP) i 247,02 zł (PPP+P) i 20,25 zł (PP).

### 1.1.10.3. 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 podskórnym 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 podskórnym, 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 1.1.10.2. ). 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 zdarzeń 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.

#### 1.1.10.4. Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów.

W analizie wpływu na budżet nie zostaną uwzględnione koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów, ponieważ na podstawie modelu ekonomicznego ustalono, że ich roczny koszt w przeliczeniu na chorego jest stosunkowo niewielki (poniżej 300 zł na pacjenta na rok) i różnice między porównywanymi schematami leczenia nieznaczące w porównaniu do kosztu podstawowych terapii.

#### 1.1.10.5. Podsumowanie analizy kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie analizy kosztów.

Tabela 80. Podsumowanie analizy kosztów- koszty roczne na pacjenta (PP/PPP/PPP+P).

Kategoria kosztowa	PP	PPP	PPP+P
<u>Mepolizumab + SoC (z RSS)</u>			
Mepolizumab (z RSS)	■	■	■
Koszt podania	0,00 zł	6 104,89 zł	6 104,89 zł
Koszt ryczałtu diagnostycznego	0,00 zł	946,92 zł	946,92 zł

Kategoria kosztowa		PP	PPP	PPP+P
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym		0,00 zł	325,00 zł	325,00 zł
Koszt leków stosowanych w SoC	OCS	20,00 zł	22,28 zł	42,28 zł
	Pozostałe leki	555,31 zł	2 871,98 zł	3 427,29 zł
Koszt monitorowania SoC		0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt leczenia zaostrzeń astmy		10,18 zł	236,84 zł	247,02 zł
<b>łącznie</b>				
<u>Mepolizumab + SoC (bez RSS)</u>				
Mepolizumab (bez RSS)				
Koszt podania		0,00 zł	6 104,89 zł	6 104,89 zł
Koszt ryczałtu diagnostycznego		0,00 zł	946,92 zł	946,92 zł
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym		0,00 zł	325,00 zł	325,00 zł
Koszt leków stosowanych w SoC	OCS	20,00 zł	22,28 zł	42,28 zł
	Pozostałe leki	555,31 zł	2 871,98 zł	3 427,29 zł
Koszt monitorowania SoC		0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt leczenia zaostrzeń astmy		10,18 zł	236,84 zł	247,02 zł
<b>łącznie</b>				
<u>Omalizumab + SoC</u>				
Omalizumab		0,00 zł	71 083,42 zł	71 083,42 zł
Koszt podania		0,00 zł	9 157,34 zł	9 157,34 zł
Koszt ryczałtu diagnostycznego		0,00 zł	946,92 zł	946,92 zł
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym		0,00 zł	325,00 zł	325,00 zł
Koszt leków stosowanych w SoC	OCS	45,53 zł	50,74 zł	96,27 zł
	Pozostałe leki	555,31 zł	2 871,98 zł	3 427,29 zł
Koszt monitorowania SoC		0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszt leczenia zaostrzeń astmy		10,18 zł	236,84 zł	247,02 zł
<b>łącznie</b>		<b>611,03 zł</b>	<b>84 672,24 zł</b>	<b>85 283,27 zł</b>
<u>SoC</u>				
Koszt leków stosowanych	OCS	117,92 zł	131,40 zł	249,32 zł



Kategoria kosztowa		PP	PPP	PPP+P
w SoC	Pozostałe leki	555,31 zł	2 871,98 zł	3 427,29 zł
	Koszt monitorowania SoC	0,00 zł	131,62 zł	131,62 zł
	Koszt leczenia zaostrzeń astmy	20,25 zł	470,90 zł	491,15 zł
	<b>łącznie</b>	<b>693,47 zł</b>	<b>3 605,90 zł</b>	<b>4 299,37 zł</b>

### 1.1.11. Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego, zamieszczono poniżej.

Tabela 81. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet płatnika (wariant podstawowy).

Parametr	Wartość		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
Liczba chorych otrzymujących mepolizumab (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	0	194
	2018 rok	0	244
	2019 rok	0	276
	2020 rok	0	298
Liczba chorych otrzymujących omalizumab (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	330	324
	2018 rok	345	340
	2019 rok	358	354
	2020 rok	368	364
Liczba chorych otrzymujących SoC (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	408	220
	2018 rok	426	187
	2019 rok	442	170
	2020 rok	455	161
Liczba pacjentoterapii mepolizumabem (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	0	104
	2018 rok	0	209
	2019 rok	0	254
	2020 rok	0	280
Liczba pacjentoterapii omalizumabem (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	330	327
	2018 rok	345	341
	2019 rok	358	354
	2020 rok	368	364
Liczba pacjentoterapii SoC (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	408	307
	2018 rok	426	221
	2019 rok	442	192

Parametr	Wartość		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
	2020 rok	455	179
Udział chorych kwalifikujących się do mepolizumabu, którzy otrzymają mepolizumab zamiast SoC (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	0%	46,2%
	2018 rok	0%	56,2%
	2019 rok	0%	61,5%
	2020 rok	0%	64,5%
Udział chorych kwalifikujących się do mepolizumabu i omalizumabu, którzy otrzymają mepolizumab (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	0%	33,0%
	2018 rok	0%	38,7%
	2019 rok	0%	44,3%
	2020 rok	0%	50,0%
Udział chorych kwalifikujących się do terapii mepolizumabem lub omalizumabem, którzy otrzymają mepolizumab zamiast omalizumabu (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	0%	1,85%
	2018 rok	0%	1,68%
	2019 rok	0%	1,35%
	2020 rok	0%	1,30%
Udział pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem (Rozdział 1.1.7.)	2017 rok	nd.	53,9%
	2018 rok	nd.	85,8%
	2019 rok	nd.	92,2%
	2020 rok	nd.	94,0%
Cena jednostkowa mepolizumabu (PPP/PPP+P) (Rozdział 1.1.3.)	bez RSS	nd.	■
	Z RSS	nd.	■
Cena jednostkowa omalizumabu (Rozdział 1.1.10.1.2.)		PPP/PPP+P: 10,39 zł/mg	
Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach SoC (Rozdział 1.1.10.1.3.)	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/g	
	Teofilina	PPP: 0,0005 zł/mg	

Parametr	Wartość		
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy	
	PPP+P: 0,001 zł/mg		
Wycena punktu: leczenie szpitalne (Rozdział 1.1.10. )		52 zł	
Wycena punktowa świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Rozdział 1.1.10. )	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	
Wycena punktowa świadczenia: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 109/2015) (Rozdział 1.1.10. )		3,5 pkt	
Zużycie mepolizumabu na cykl (Rozdział 1.1.10.1.1. )		100,00 mg	
Zużycie omalizumabu na cykl (Jahnz-Różyk 20414) (Rozdział 1.1.10.1.2.1. )		524,48 mg	
Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z mepolizumabem (Rozdział 1.1.10.1.3. )		83,0%	
Redukcja dawki OCS w skojarzeniu z omalizumabem (Rozdział 1.1.10.1.3. )		7,72 mg/dzień	
Dawka dzienna leków stosowanych w ramach SoC (Rozdział 1.1.10.1.3. )	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	
Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach SoC (Panek 2016) (Rozdział 1.1.10.1.3. )	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%	
	Długość cyklu leczenia (Rozdział 1.1.10. )		28 dni
	Liczba podań omalizumabu na cykl (założenie) (Rozdział 1.1.10.1.2. )		1,5

Parametr	Wartość	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Częstość zaostrzeń podczas terapii lekami biologicznymi na rok (GSK 2016) (Rozdział 1.1.10.2. )		0,88
Częstość zaostrzeń podczas SoC na rok (GSK 2016) (Rozdział 1.1.10.2. )		1,74
Udziały poszczególnych rodzajów zaostrzeń (GSK 2016) (Rozdział 1.1.10.2. )	wymagające podania OCS	■
	wymagające wizyty na SOR	■
	wymagające hospitalizacji	■

### 1.1.12. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano dla roku 2016. Udziały w rynku poszczególnych schematów przyjęto analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w roku 2016 wynosi 696, zgodnie z oszacowaniem populacji docelowej na bieżący rok. W oszacowaniu uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie liczby zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji czynnych w 2015 roku (NFZ 23/03/2016). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki
łącznie, w tym	<b>27 721 338,37 zł</b>
Mepolizumab	0,00 zł
Omalizumab	22 106 943,31 zł
Koszt leków SoC	1 998 901,01 zł
Koszt OCS	66 368,83 zł
Leczenie zaostrzeń	254 952,84 zł
Pozostałe koszty	3 294 172,38 zł

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2015 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 27,7 mln zł. W chwili obecnej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie refunduje produktu Nucala®, zatem koszty płatnika publicznego z tego tytułu są równe 0 zł.

### 1.1.13. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji pertuzumabu w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Nucala®;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Nucala®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Nucala®.

#### 1.1.13.1. Wariant podstawowy

##### 1.1.13.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PPP, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b>Mepolizumab</b>	██████████	██	██████████	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>				
<b><u>Mepolizumab</u></b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>				
<b><u>Mepolizumab</u></b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>				
<b><u>Mepolizumab</u></b>				
w tym RSS				
Omalizumab				

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Koszt leków SoC	██████████	██████████	████	██
OCS	██████████	██████████	██████████	████
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	████



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.







1.1.13.1.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PPP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██	██████████	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██	██████████	██
w tym RSS	██	██	██	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Omalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OCS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b><u>Mepolizumab</u></b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OCS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b><u>Mepolizumab</u></b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OCS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres

7.



1.1.13.1.2. Perspektywa pacjenta

1.1.13.1.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy pacjenta.

Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PP, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████	██████	██	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostrzeń	██████	██████	██████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████	██████	██	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostrzeń	██████	██████	██████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████	██████	██	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostrzeń	██████	██████	██████	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Pozostałe koszty				
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>				
<b>Mepolizumab</b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostreżeń				
Pozostałe koszty				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.1.13.1.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 86. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	████████	████████	████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	████████	████████	██	██
OCS	████████	████████	████████	██
Leczenie zaostreżeń	████████	████████	████████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	████████	████████	████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Omalizumab	■	■	■	■
Koszt leków SoC	■	■	■	■
OCS	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	■	■	■	■
<b><u>Mepolizumab</u></b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
Omalizumab	■	■	■	■
Koszt leków SoC	■	■	■	■
OCS	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>	■	■	■	■
<b><u>Mepolizumab</u></b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
Omalizumab	■	■	■	■
Koszt leków SoC	■	■	■	■
OCS	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				

[Redacted Table Content]

**1.1.13.2. Wariant minimalny**

1.1.13.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

1.1.13.2.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 87. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PPP, z RSS).



Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██	██████████	██
w tym RSS	██████████	██	██████████	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostreżeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██	██████████	██
w tym RSS	██████████	██	██████████	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostreżeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██	██████████	██
w tym RSS	██████████	██	██████████	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostreżeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>Mepolizumab</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OCS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.1.13.2.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 88. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PPP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
Razem	██████████	██████████	██████████	██
<b>Mepolizumab</b>	██████████	██	██████████	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██
<b>2018 rok</b>				
Razem	██████████	██████████	██████████	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>Mepolizumab</b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>				
<b>Mepolizumab</b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>				
<b>Mepolizumab</b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				

[Redacted text block]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

11 [Redacted text block]

1.1.13.2.2. Perspektywa pacjenta

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy pacjenta.

Tabela 89. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PP, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██





1.1.13.2.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 90. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
Razem	██████	██████	██████	██
<b>Mepolizumab</b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████	██████	██	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostreżeń	██████	██████	██████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2018 rok</b>				
Razem	██████	██████	██████	██



Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>Mepolizumab</b>	████	████	████	██
w tym RSS	████	████	████	██
Omalizumab	████	████	████	██
Koszt leków SoC	██████	██████	████	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostrzeń	██████	██████	██████	██
Pozostałe koszty	████	████	████	██
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██
<b>Mepolizumab</b>	████	████	████	██
w tym RSS	████	████	████	██
Omalizumab	████	████	████	██
Koszt leków SoC	██████	██████	████	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostrzeń	██████	██████	██████	██
Pozostałe koszty	████	████	████	██
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██
<b>Mepolizumab</b>	████	████	████	██
w tym RSS	████	████	████	██
Omalizumab	████	████	████	██
Koszt leków SoC	██████	██████	████	██
OCS	██████	██████	██████	██
Leczenie zaostrzeń	██████	██████	██████	██
Pozostałe koszty	████	████	████	██
██				
██				
██				
██				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**1.1.13.3. Wariant maksymalny**

1.1.13.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

1.1.13.3.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 91. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PPP, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	█
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██████████	██████████	█
w tym RSS	██████████	██████████	██████████	█
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	█
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██████████	█
OCS	██████████	██████████	██████████	█
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	█
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	█
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██████████	██████████	█
w tym RSS	██████████	██████████	██████████	█
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	█
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██████████	█
OCS	██████████	██████████	██████████	█
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	█
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	█
<b><u>Mepolizumab</u></b>	██████████	██████████	██████████	█
w tym RSS	██████████	██████████	██████████	█
Omalizumab	██████████	██████████	██████████	█
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██████████	█
OCS	██████████	██████████	██████████	█
Leczenie zaostrzeń	██████████	██████████	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	█
<b>2020 rok</b>				



14



1.1.13.3.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 92. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PPP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
Razem				
<b>Mepolizumab</b>				
w tym RSS				
Omalizumab				
Koszt leków SoC				
OCS				
Leczenie zaostrzeń				
Pozostałe koszty				



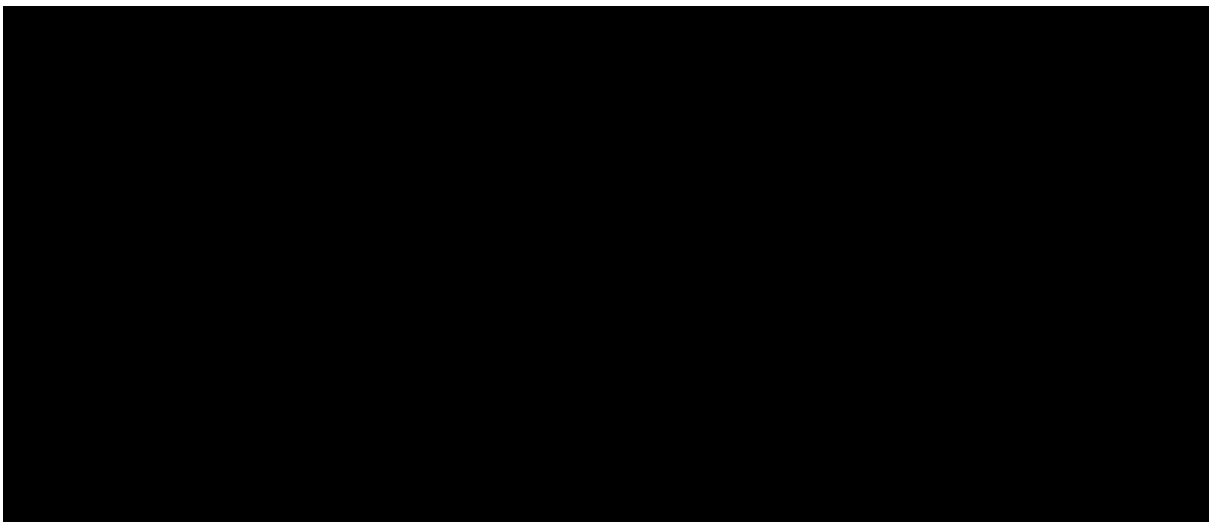
[Redacted text block]

I

[Redacted text block]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

15 [Redacted text block]



### 1.1.13.3.2. Perspektywa pacjenta

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy pacjenta.

Tabela 93. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PP, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b>Mepolizumab</b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zastrzeżeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b>Mepolizumab</b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	██████████	██████████	██	██
OCS	██████████	██████████	██████████	██
Leczenie zastrzeżeń	██████████	██████████	██████████	██
Pozostałe koszty	██	██	██	██
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██
<b>Mepolizumab</b>	██	██	██	██







16

1.1.13.3.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 94. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
Razem	████████	████████	████████	██
<b>Mepolizumab</b>	██	██	██	██
w tym RSS	██	██	██	██
Omalizumab	██	██	██	██
Koszt leków SoC	████████	████████	██	██
OCS	████████	████████	████████	██
Leczenie zaostrzeń	████████	████████	████████	██

Schemat	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica	
			[zł]	%
Pozostałe koszty	■	■	■	■
<b>2018 rok</b>				
<b>Razem</b>	■	■	■	■
<b><u>Mepolizumab</u></b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
Omalizumab	■	■	■	■
Koszt leków SoC	■	■	■	■
OCS	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
<b>2019 rok</b>				
<b>Razem</b>	■	■	■	■
<b><u>Mepolizumab</u></b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
Omalizumab	■	■	■	■
Koszt leków SoC	■	■	■	■
OCS	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■
<b>2020 rok</b>				
<b>Razem</b>	■	■	■	■
<b><u>Mepolizumab</u></b>	■	■	■	■
w tym RSS	■	■	■	■
Omalizumab	■	■	■	■
Koszt leków SoC	■	■	■	■
OCS	■	■	■	■
Leczenie zaostrzeń	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■

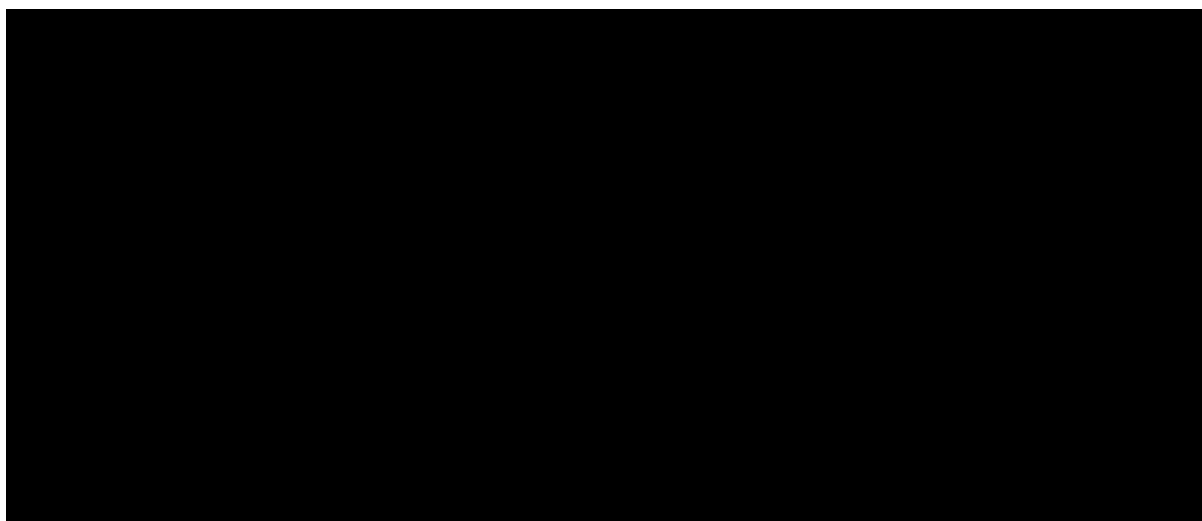
[Redacted text block]

[Redacted text block]

■

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PP, bez RSS).



Zmiana wydatków pacjentów w latach 2017-2020 wynosi od -3% do -6% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanym wariacie.

### 1.1.14. Wyniki analizy wrażliwości

Zestawienie wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 95. Zestawienie założeń analizy wrażliwości.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
<b>Zużycie omalizumabu na cykl</b>	Dawka omalizumabu: 524,48 mg/cykl Zużycie omalizumabu zostało oszacowane na podstawie danych z prezentacji <i>Jahnz-Różyk 2014</i> przedstawiającej szczegółowe rzeczywiste dane dotyczące 252 chorych leczonych w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej IgE zależnej omalizumabem (Rozdział 1.1.10.1.2.1. )	Minimalna dawka omalizumabu: 495,76 mg/cykl Zużycie omalizumabu oszacowane na podstawie alternatywnego źródła danych dotyczących polskiej populacji chorych otrzymujących omalizumab <i>Jahnz-Różyk 2015b</i> (Rozdział 1.1.10.1.2.1. ) Maksymalna dawka omalizumabu: 567,39 mg/cykl Zużycie omalizumabu oszacowane na podstawie alternatywnego źródła danych dotyczących polskiej populacji chorych otrzymujących omalizumab <i>Jahnz-Różyk 2015a</i> (Rozdział 1.1.10.1.2.1. )
<b>Liczba podań omalizumabu na cykl</b>	Liczba podań na cykl: 1,5 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. (Rozdział 1.1.10.1.2.2. )	Liczba podań na cykl: 1 W analizie założono, minimalną możliwą liczbę podań leku na cykl. (Rozdział 1.1.10.1.2.2. ) Liczba podań na cykl: 2 W analizie założono, maksymalną możliwą liczbę podań leku na cykl. (Rozdział 1.1.10.1.2.2. )
<b>Udział chorych kwalifikujących się do mepolizumabu i omalizumabu, którzy otrzymują mepolizumab</b>	Udział chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem i omalizumabem, którzy otrzymują mepolizumab wzrasta liniowo od 1 roku trwania programu, od wartości 33% tak by w 4 roku wynosił 50%. (Rozdział 1.1.7.3. )	Udział chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem i omalizumabem, którzy otrzymują mepolizumab wzrasta liniowo od 1 roku trwania programu, tak by w 4 roku wynosił 100%.] (Rozdział 1.1.7.3. ) Udział chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem i omalizumabem, którzy otrzymują mepolizumab wzrasta liniowo od 1 roku trwania programu, tak by w 4 roku wynosił 50%. (Rozdział 1.1.7.3. )
<b>Rodzaj stosowanego leczenia standardowego</b>	Rodzaj leczenia standardowego ustalono w oparciu o polskie dane z badania <i>Panek 2016</i> . (Rozdział 1.1.10.1.3. )	Rodzaj leczenia standardowego ustalono w oparciu o alternatywne dostępne dane z badania <i>MENSA</i> . (Rozdział 1.1.10.1.3. )

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów j analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- 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;
- V. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 100%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie;
- VI. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 50%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie;
- VII. Źródło informacji o terapii SoC z badania *MENSA*;

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 1.1.14.1.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem RSS.

Tabela 96. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, z RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>Analiza podstawowa</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>I. Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg, <i>Jahnz-Różyk 2015b</i>)</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>II. Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg, Jahnz-Różyk 2015a)</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>III. 1 podanie omalizumabu na cykl</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>IV. 2 podania omalizumabu na cykl</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
<b>V. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 100%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
<b>VI. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 50%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
<b>VII. Źródło informacji o terapii SoC z badania MENSA</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	████	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████



Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Nucala			

1.1.14.1.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględnienia RSS.

Tabela 97. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, bez RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>Analiza podstawowa</b>				
2017 rok	RAZEM			
	Nucala			
2018 rok	RAZEM			
	Nucala			
2019 rok	RAZEM			
	Nucala			
2020 rok	RAZEM			
	Nucala			
<b>I. Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg, Jahnz-Różyk 2015b)</b>				
2017 rok	RAZEM			
	Nucala			
2018 rok	RAZEM			
	Nucala			
2019 rok	RAZEM			
	Nucala			
2020 rok	RAZEM			
	Nucala			
<b>II. Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg, Jahnz-Różyk 2015a)</b>				
2017 rok	RAZEM			
	Nucala			

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>III. 1 podanie omalizumabu na cykl</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>IV. 2 podania omalizumabu na cykl</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>V. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 100%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>VI. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 50%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
<b>VII. Źródło informacji o terapii SoC z badania MENSA</b>				
2017 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2018 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2019 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████
2020 rok	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Nucala	██████████	██	██████████

#### 1.1.14.1.2. Perspektywa pacjenta

##### 1.1.14.1.2.1. Analiza z lub bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS/bez RSS)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy pacjentów. Przedstawione wyniki są takie same zarówno w wariancie uwzględniającym RSS jak i bez niego.

Tabela 98. Wyniki analizy wrażliwości: PP, z RSS/bez RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>Analiza podstawowa</b>				
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2018 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
<b>I. Minimalna dawka omalizumabu (495,76 mg, Jahnz-Różyk 2015b)</b>				
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2018 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
<b>II. Maksymalna dawka omalizumabu (567,39 mg, Jahnz-Różyk 2015a)</b>				
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2018 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
<b>III. 1 podanie omalizumabu na cykl</b>				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2018 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
<b>IV. 2 podania omalizumabu na cykl</b>				
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2018 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
<b>V. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 100%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie</b>				
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2018 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
	Nucala	██	██	██
<b>VI. Udziały chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma, którzy otrzymają Mepo w 4 roku wynoszą 50%, dla pozostałych lat przeliczono proporcjonalnie</b>				
2017 rok	RAZEM	████████	████████	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
2018 rok	Nucala	■	■	■
	RAZEM	■	■	■
2019 rok	Nucala	■	■	■
	RAZEM	■	■	■
2020 rok	Nucala	■	■	■
	RAZEM	■	■	■
<b>VII. Źródło informacji o terapii SoC z badania MENSA</b>				
2017 rok	RAZEM	■	■	■
	Nucala	■	■	■
2018 rok	RAZEM	■	■	■
	Nucala	■	■	■
2019 rok	RAZEM	■	■	■
	Nucala	■	■	■
2020 rok	RAZEM	■	■	■
	Nucala	■	■	■

## 1.2. Walidacja wewnętrzna modelu

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku 4.6.

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

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów związanych z dawkowaniem omalizumabu prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego terapii omalizumabem + SoC;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów związanych z kosztem podania omalizumabu prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego terapii omalizumabem + SoC;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów związanych z udziałem chorych kwalifikujących się do Mepo i Oma w kolejnych latach od wprowadzenia programu prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) wydatków na terapię Mepo;
- przyjęcie alternatywnego źródła wartości parametrów związanych z terapią SoC prowadziło do zwiększenia wydatków na terapię SoC.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.1.14.

## 1.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania mepolizumabu (Nucale<sup>®</sup>) w ramach Programu lekowego leczenia chorych z ciężką astmą eozynofilową nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Procedury oraz czynności personelu będą analogiczne do stosowanych

w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej zdefiniowane w opisie programu (*APD Nucala®2016*).



## 1.4. Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Nucala® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

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.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Nucala® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 99).

Tabela 99. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Nucala®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 1.5. Wnioski końcowe

[Redacted content]

Finansowanie preparatu Nucala® w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej odpornej na leczenie pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii standardowej z udziałem wysokich dawek ICS wygeneruje korzyści istotne zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. Terapia mepolizumabem dodana do standardowego leczenia przeciwastmatycznego istotnie statystycznie zmniejsza roczną liczbę zaostrzeń choroby względem samej terapii standardowej. Dodatkowo stosowanie terapii mepolizumabem zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy w danym czasie (AEK Nucala® 2016). Pacjenci z astmą ciężką, niekontrolowaną doświadczają uporczywych objawów dziennych i nocnych, co w znacznym stopniu ogranicza ich aktywność życiową.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej dla większości pacjentów z ciężką oporną na leczenie astmą eozynofilową, nie jest dostępna optymalna terapia uzupełniająca dotychczasowe leczenie – jedynie niewielka grupa pacjentów, którzy mogą być fenotypowani również jako pacjenci z ciężką astmą alergiczną IgE zależną może być leczona omalizumabem w ramach programu lekowego.

Według oszacowań populacyjnych przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy, około 1 321 osób w Polsce kwalifikuje się do terapii mepolizumabem według najbardziej ogólnych kryteriów przedstawionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nucala (chorzy z ciężką astmą eozynofilową oporną na leczenie), a około 738 pacjentów spełniałoby kryteria włączenia do programu lekowego w 1. roku od jego wprowadzenia. Wśród tych chorych, około 45% kwalifikuje się do omalizumabu i może otrzymać obecnie leczenie tym lekiem, natomiast jedyną opcją terapeutyczną dla pozostałych pacjen-

tów jest terapia SoC, która nie zapewnia pełnej kontroli choroby u tych chorych. Wprowadzenie mepolizumabu wypełni tę lukę i umożliwi dużej grupie chorych leczonych obecnie nieoptymalnie poprawę kontroli choroby.

Główną, wciąż niezaspokojoną potrzebą (*unmet need*) pacjentów z ciężką astmą pozostaje efektywna terapia, gdyż pomimo zastosowania maksymalnych dawek leków w tej grupie chorych nie udaje się osiągnąć optymalnej kontroli objawów (*Barnes 2012, ERS 2015*), w związku z czym doświadczają oni częstych i gwałtownych zaostrzeń choroby, mogących stanowić zagrożenie życia i prowadzić do utrwalonej obturacji i utraty czynności płuc. W leczeniu najcięższych przypadków astmy niekontrolowanej często należy zastosować długotrwałą terapię kortykosteroidami systemowymi, co może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zawału mięśnia sercowego, cukrzycy, zwiększonego ryzyka zakażeń, otyłości, ścieńczenia skóry, łatwego powstawania wylewów krwawych, osłabienia siły mięśniowej, osteoporozy, zaćmy czy choroby wieńcowej (*Varas-Lorenzo 2007, Nizankowska-Mogilnicka 2015*). Brak skutecznej terapii pozwalającej ograniczyć zużycie kortykosteroidów systemowych stanowi niezaspokojoną potrzebę tej grupy chorych. Wśród chorych, którzy stosowali przewlekłe systemowe glikokortykosteroidy, podanie mepolizumabu pozwalało na większe zmniejszenie ich dawki niż u chorych z grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że u pacjentów otrzymujących mepolizumab w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią przeciwastmatyczną wystąpiła poprawa jakości życia, oraz że terapia mepolizumabem charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa, który nie odbiegał od tego obserwowanego w standardowej terapii. Jedynym lekiem stosowanym obecnie w praktyce klinicznej, który może stanowić komparator dla mepolizumabu, jest omalizumab, w niewielkiej populacji chorych z ciężką astmą eozynofilową wykazujących równocześnie fenotyp astmy alergicznej IgE zależnej. W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono, by skuteczność obu leków biologicznych znamienne odbiegała od siebie – leki podobnie zmniejszały częstość zaostrzeń astmy, a także wykazywały podobny wpływ na możliwość zakończenia stosowania doustnych kortykosteroidów (u chorych stosujących przewlekłe te leki).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych

# Analiza racjonalizacyjna

Rozdział

II

## 2.1. Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu Nucala® (mepolizumab) w populacji chorych na ciężką astmę eozynofilową.

## 2.2. Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Nucala® będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

## 2.3. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z wydaniem decyzji o umieszczeniu preparatu Nucala® w wykazie leków refundowanych, dostępnym wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego w porównaniu z sytuacją w której produkt leczniczy Nucala® (mepolizumab) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej w horyzoncie pierwszych dwóch okresów rozliczeniowych refundacji, przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 100. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy, z RSS).*

Okres rozliczeniowy	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego [zł]
Pierwszy okres rozliczeniowy refundacji	██████████

Okres rozliczeniowy	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego [zł]
Drugi okres rozliczeniowy refundacji	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 2.4. Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (Enbrel®).

Produkt leczniczy Enbrel® (etanercept) jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 25/02/2016) i obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty etanerceptu są objęte oddzielnymi grupami limitowymi (MZ 25/02/2016).

Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Enbrel® w Europie w 2014 roku (IMS 2014, Mullard 2012), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W listopadzie 2015 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie zezwolenia na dopuszczenia do obrotu pierwszego leku biopodobnego zawierającego etanercept (produkt leczniczy Benepali®, Biogen; EMA 2015). W związku z powyższym w analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów etanerceptu od początku 2017 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacji miała miejsce w 2013 roku (MZ 26/08/2013), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika

dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva®), którego cena była niższa o 25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos®), limit finansowania dla leku referencyjnego został obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (MZ 26/08/2013). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktów Enbrel®.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Enbrel® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leków referencyjnych etanerceptu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

*Tabela 101. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających etanercept w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników) (NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).*

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit finansowania [zł]	L. zrefund. opak. w 2015 r.	L. zrefund. mg w 2015 r. [mg]	Koszt płatnika w 2015 [zł]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	3 996,00	4 195,80	18 047,01	3 609 401,00	75 721 623,58
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 996,00	4 195,80	1 684,55	336 910,00	7 068 034,89
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 998,00	2 097,90	2 510,30	251 029,73	5 266 352,71
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	799,20	839,16	2 484,85	99 393,98	2 085 186,31

Znając liczbę łączną zrefundowanych miligramów substancji czynnej etanerceptu oraz całkowity koszt płatnika w 2015 roku oszacowano wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej.

*Tabela 102. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę etanerceptu w stanie istniejącym.*

Liczba zrefundowanych mg etanerceptu w 2015 r. [mg]	Całkowity koszt płatnika w 2015 roku [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł/mg]
4 296 734,71	90 141 197,48	20,98

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg) wynosi 20,98 zł/mg.

Tabela 103. Limit finansowania w przypadku wprowadzenia refundacji odpowiedników leku Enbrel (NFZ 23/03/2016).

Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Wysokość limitu finansowania [zł]*	Roczna l. zrefund. opak.	Roczna l. zrefund. mg	Roczne koszty płatnika [zł]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	3 146,85 zł	18 047,01	3 609 401,00	56 791 218 zł
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 146,85 zł	1 684,55	336 910,00	5 301 026 zł
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 573,43 zł	2 510,30	251 029,73	3 949 765 zł
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	629,37 zł	2 484,85	99 393,98	1 563 890 zł

\* = 4 195,80 × 75%; = 2 097,90 × 75%; 839,16 × 75;

Znając łączną liczbę zrefundowanych miligramów substancji czynnej etanercept oraz całkowity koszt płatnika uwzględniający pojawienie się genetyków leku oszacowano wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej.

Tabela 104. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę etanerceptu w stanie istniejącym.

Roczna liczba zrefundowanych mg etanerceptu [mg]	Roczny koszt płatnika [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł/mg]
4 296 734,71	67 605 898 zł	15,73 zł

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Enbrel® limit finansowania wyniesie zatem maksymalnie 15,73 zł/mg.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 105. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Enbrel®.

Scenariusz	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Koszt jednostki leku [zł]	łączne wydatki płatnika [zł]
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego - Enbrel)	4 296 735	20,98 zł	90 141 197 zł
Stan po wprowadzeniu nowych odpowiedników dla leku referencyjnego	4 296 735	15,73 zł	67 605 898 zł
<b>Uwolnione środki</b>			<b>22 535 299 zł</b>



Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Enbrel® wynosi **22,54 mln zł** rocznie w latach 2017-2019.

## 2.5. Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów Nucala® oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 106. Bilans wydatków płatnika.

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
1. okres rozliczeniowy refundacji	██████████	██████████	██████████
2. okres rozliczeniowy refundacji	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

### 3. 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
- Antonicelli 2004** Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):723-9.
- AOTMiT 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.
- Ayres 2004 (badanie ETOPA)** Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701-708.
- Barnes 1998** Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1209-18.
- Barnes 2012** Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):48-59.
- 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.
- Bousquet 2011 (badanie EXALT)** Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-678.
- Bożek 2015** Bożek A, Kozłowska R, Kołodziejczyk K, Jarzab J. Epidemiologia chorób alergicznych u ludzi starszych w Polsce. *Alergologia Polska* 2015; 2(3):111–116.
- 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.
- 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
- Buczyłko 1997** Buczyłko K, Florkiewicz E, Sankowski Z. Częstość wykrywania dodatnich testów skórnych u chorych na astmę po 30 roku życia. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1997;65(1-2):61-64.
- 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® (mepolizumab). Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003860/WC500198037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 marzec 2016 rok
- ChPL Xolair** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (omalizumab). Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 marzec 2016 rok
- 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
- Doboszyńska 2008** Doboszynska A, Swietlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:231-41.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 November 2015. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002432.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002432.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- ERS 2015** European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 12 Adult asthma. Dostępne online pod adresem: <http://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>  
Data ostatniego dostępu: 16 lutego 2016 r.
- Gaga 2005** Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, Zervas E, Koulouris NG, Holgate ST. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:954-959.
- Garin 2015** Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, Lara E, Koskinen S, Tobiasz-Adamczyk B, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; pii: glv128. doi: 10.1093/gerona/glv128
- Gergen 2009** Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):447-453
- GINA 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 2006** Ciecieląg P, Lednicki B, Moskalewicz J, Małgorzata Piekarzewska M, Sierosławski J, Waligórska M, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. GUS, Departament Statystyki Społecznej. Warszawa 2006.
- GUS 2011** Koehne N, Lednicki B, Piekarzewska M, Wieczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Dziedziczne Bazy Wiedzy – Demografia. Dostępne pod adresem: <http://swaid.stat.gov.pl/SitePagesDBW/Demografia.aspx>  
Data ostatniego dostępu: 23 marca 2016 r.

- 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 2009** Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New Engl J Med.* 2009;360(10):973-984.
- Hanania 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.
- Hanania 2013** Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-11.
- Hasegawa 2015** Hasegawa K, Stoll SJ, Ahn J, Bittner JC, Camargo CA Jr. Prevalence of eosinophilia in hospitalized patients with asthma exacerbation. *Respir Med.* 2015;109(9):1230-2.
- HEDIS 2016** National Committee of Quality Assurance, 2015. HEDIS and performance measures. Dostępne pod adresem: <http://www.ncqa.org/HEDISQualityMeasurement.aspx>.  
Data ostatniego dostępu: 23 marca 2016
- Hekking 2015** Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.
- Hoskins 2000** Hoskins G, McCowan C, Neville RG et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24.
- Humbert 2005 (badanie INNOVATE)** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedegcock 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.
- IMS 2014** IMS Institute for health informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. October 2014
- 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.
- Jarvis 2012** Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, Howarth P, Krämer U, Baelum J, Loureiro C, Kasper L, Bousquet PJ, Bousquet J, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67(1):91-8.
- Jassem 2009** Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6:16-19.
- Knudsen 2009** Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma.* 2009;46(1):91-94. doi:10.1080/02770900802524657.
- 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
- Komorowski 2011** Komorowski J, Samoliński BK. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 4(1): 22–29.
- Kowal 2007** Kowal K, Bodzenta-Łukaszyk A. Postępowanie w zaostrzeniach choroby. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4); 171-176.

- Kowalski 2004** Kowalski ML, Jędrzejczak M, Ciriłi M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9(4): 187-195.
- Kuna 2014** Piotr Kuna ABŁ. IV Kliniczne Forum Ekspertów / II Spotkanie Ekspertów – Leczenie Ciężkiej Astmy Alergicznej Omalizumabem. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology*. 2014;1(1):43-49. doi:10.1016/j.alergo.2014.03.005.
- Kupryś-Lipińska 2010** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Niedodiagnozowanie i brak właściwej terapii astmy – badanie populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego (Polska). *Pneumonol Alergol Pol*. 2010;78(1):21-7.
- Kupryś-Lipińska 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
- Lee 2006** Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE. Gender Differences in IgE-Mediated Allergic Asthma in the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study. *Journal of Asthma*, 43:179–184, 2006.
- Liebhart 2007** Liebhart J, Małolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):367-74.
- Long 2005** Long AA. Addressing Unmet Needs In Asthma Care. W: Kaliner MA. P&T DIGEST. *Asthma Special Supplement to Managed Care* 2005; 14(11): 16-23.
- Łukaszuk 2013** Łukaszuk M, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszuk A. Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 69-70.
- Małolepszy 2006** Małolepszy J, Dębowski T. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Asta Immunologia* 2006; 11(2): 67-75.
- 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.
- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* 2012: 11, 426-428.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 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).
- MZ 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
- Nair 2009** Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-993.
- NFZ 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 leczenia 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 13/2015** Uchwała nr 13/2015/III Rady narodowego funduszu zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r.
- NFZ 19/2013** Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r.
- NFZ 20/2014** Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r.
- 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 4/2015** Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.
- NFZ 5/2014** Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.
- 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
- Niven 2008 (badanie ETOPA)** Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008;102(10):1371-1378.
- Niżankowska-Mogilnicka 2015** Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: *Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.*
- Niżankowska-Mogilnicka 2015** Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: *Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.*
- 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.

- Price 2015** Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, Wenzel SE, Wilson AM, Small MB, Gopalan G, Ashton VL, Burden A, Hillyer EV, Kerckhof M, Pavord ID. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58.
- Price 2016** Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016;9:1-12.
- Quirce 2011** Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):466-71.
- Romantowski 2015** Romantowski J, Gawinowska M, Cyrny P, Jassem E, Chełmińska M, Niedożytko M. Asthma prevalence and risk factors analysis in Tricity university students' group. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(5):359-64.
- Samoliński 2014** Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Krzych-Fałta E, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Komorowski J, Samolińska-Zawisza U, Sybilski AJ, Piekarska B, Nowicka A. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska* 2014; 1(1):10-18.
- Schleich 2014** Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, Peche R, Manise M, Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-32.
- 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.
- Siergiejko 2011 (badanie EXALT)** Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Current medical research and opinion.* 2011;27(11):2223-2228.
- Suruki 2012** Suruki RY, Davis KJ, Ortega HG. Frequency Of Asthma Exacerbation By Severity In Adult Patients Using A US Healthcare Claims Database. MeetingAbstracts.A5227 Conference: American Thoracic Society 2012 International Conference, May 18-23, 2012 • San Francisco, California.
- Suruki 2016** Suruki RY, Gunsoy N, Shin JY, Daugherty J, Nelsen L, Bradford E, Albers FC. The identification and description of severe asthma patients in a cross-sectional study the ideal study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 137(2):AB103.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-Fałta E, Samoliński B. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015;42(2):140-7.
- Tran 2014** Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):19-24.
- Tran 2016** Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42.
- 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 treatment 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 Dz.U.2011.122.696
- 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, Iri-

- garay 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.
- von Bülow 2014** von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):759-67.
- Zeiger 2014** Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khattry DB, Gossage D, Tran TN. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):741-50.
- Zeiger 2016** Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):120-129.e3.



# Załączniki

Rozdział

IV

#### 4.1. Udziały poszczególnych zakresów stężeń IgE (*Gergen 2009*)

Tabela 107. Udziały poszczególnych zakresów stężeń IgE na podstawie informacji odczytanych z wykresu zamieszczonego w publikacji *Gergen 2009*.

Stężenie IgE (IU/ml)	Udział w całej populacji
< 30	26,5%
< 40	31,6%
< 50	36,3%
< 60	40,7%
< 70	44,5%
< 80	47,8%
< 90	50,6%
< 100	53,0%
< 200	68,4%
< 300	77,0%
< 400	82,5%
< 500	86,1%
< 600	88,5%
< 700	90,4%
< 800	91,8%
< 900	93,0%
< 1000	94,0%
< 1500	97,1%

#### 4.2. Obliczenie średniej dawki omalizumabu na podstawie danych odnośnie masy ciała oraz zawartości IgE z prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a*

Poniżej przedstawiono przykładowy sposób oszacowania średniej dawki omalizumabu na podstawie danych z *Jahnz-Różyk 2015a*.

W pierwszym kroku, oszacowano jakie jest prawdopodobieństwo, że pacjent otrzyma określoną dawkę leku zalecaną dla danej masy ciała oraz danego IgE według progów przedstawionych w *ChPL Xolair*. W tym celu oszacowano prawdopodobieństwo znalezienie się pacjenta w określonej kategorii masy ciała przewidywanej przez *ChPL Xolair* (Tabela 108). Analogiczne oszacowania wykonano dla przedziałów wartości IgE. Prawdopodobieństwa wyznaczono z rozkładu normalnego dla średniej ma-

sy ciała, lub średniego IgE oraz ich odchyień dla pacjentów obecnie uczestniczących w programie lekowym dla omalizumabu, które uzyskano z prezentacji *Jahnz-Różyk 2015a*. Iloczyn obu prawdopodobieństw określił prawdopodobieństwo otrzymania dawki omalizumabu w zależności od IgE i masy ciała. Wspomniane prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 108. Prawdopodobieństwo otrzymania danej dawki w zależności od IgE i masy ciała.

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	0,0004	0,0005	0,0028	0,0083	0,0186	0,0310	0,0385	0,0356	0,0430	0,0008
>100-200	0,0002	0,0003	0,0018	0,0054	0,0122	0,0203	0,0252	0,0233	0,0281	0,0005
>200-300	0,0003	0,0004	0,0022	0,0067	0,0149	0,0248	0,0308	0,0285	0,0344	0,0006
>300-400	0,0003	0,0004	0,0024	0,0071	0,0158	0,0263	0,0326	0,0302	0,0364	0,0007
>400-500	0,0003	0,0004	0,0022	0,0065	0,0144	0,0240	0,0299	0,0276	0,0333	0,0006
>500-600	0,0002	0,0003	0,0017	0,0051	0,0114	0,0190	0,0236	0,0219	0,0263	0,0005
>600-700	0,0002	0,0002	0,0012	0,0035	0,0078	0,0130	0,0162	0,0149	0,0180	0,0003
>700-800	0,0001	0,0001	0,0007	0,0021	0,0046	0,0077	0,0095	0,0088	0,0107	0,0002
>800-900	0,0000	0,0001	0,0004	0,0011	0,0024	0,0039	0,0049	0,0045	0,0054	0,0001
>900-1000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0005	0,0010	0,0017	0,0022	0,0020	0,0024	0,0000
>1000-1100	0,0000	0,0000	0,0001	0,0002	0,0004	0,0007	0,0008	0,0008	0,0009	0,0000
>1100-1200	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0001	0,0002	0,0003	0,0003	0,0003	0,0000
>1200-1300	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0000
>1300-1500	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Następnie, na podstawie powyższych danych obliczono udział chorych, którzy otrzymają określoną dawkę omalizumabu, sumując prawdopodobieństwo otrzymania określonej dawki leku. Obliczając iloczyn tych udziałów, wielkości podawanej dawki jednorazowej omalizumabu oraz liczby jej podań w cyklu leczenia, a następnie sumując te wartości uzyskano średnią dawkę omalizumabu stosowaną w danym cyklu. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 109. Obliczenie średniej dawki omalizumabu na podstawie udziałów chorych otrzymujących określoną dawkę według wskazań ChPL Xolair.

Udział chorych	Udział chorych – korekta*	Dawka jednorazowa	Liczba podań na 4 tygodnie
0,36%	0,38%	75,0 mg	1
13,51%	14,24%	150,0 mg	1
0,32%	0,34%	225,0 mg	1
0,05%	0,06%	225,0 mg	2
15,51%	16,34%	300,0 mg	1
0,11%	0,11%	300,0 mg	2
8,83%	9,30%	375,0 mg	2
17,29%	18,22%	450,0 mg	1
12,64%	13,32%	450,0 mg	2
6,35%	6,69%	525,0 mg	2
15,62%	16,46%	600,0 mg	1
4,29%	4,53%	600,0 mg	2
0,00%	-	0,0 mg	0

\* zastosowano korektę, ponieważ w programie leczenia omalizumabem wnioski pacjentów, u których nie jest możliwe ustalenie dawkowania są odrzucane (*Jahnz-Różyk 2015a*); korekta polegała na wyrażeniu udziału chorych w populacji otrzymującej ustalone dawkowanie 75-600 mg, z pominięciem ostatniej grupy o nieustalonym dawkowaniu.

Ostatecznie obliczono, że średnia dawka omalizumabu w populacji o średniej masie ciała 77,4 (SD: 18,2) kg oraz średnim stężeniu IgE wynoszącym 339 (SD: 260,5) IU/ml, przy założeniu dawkowania zalecanego przez ChPL Xolair wyniesie 567,39 mg.

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

Tabela 110. 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

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość re-fundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
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 111. Substancja czynna: beklametazon ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		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 112. Substancja czynna: formoterol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).

Preparat	Liczba zrefundowanych		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
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

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
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 113. 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. twardej, 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. twardej, 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 twardej, 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 114. 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	5 716	228 640 000	131 808,37 zł	22,07 zł	0,0006 zł	0,0011 zł

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	µg			PPP	PPP+P
proszkowy + poj. ochronny)						
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 115. Substancja czynna: *lpratripii 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 116. 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
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

Preparat	Liczba zrefundowanych		Wartość refundacji	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt jednostkowy	
	opakowań	mg			PPP	PPP+P
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. (blist.)	6 890	771 680	54 996,20 zł	12,46 zł	0,0713 zł	0,1825 zł
Promonta 5 mg x 28 tabl. (blist.)	21 566	3 019 240	214 877,98 zł	11,34 zł	0,0712 zł	0,1522 zł
Promonta 10 mg x 28 tabl. (blist.)	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 blist.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 blist.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 blist.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 117. 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 blist.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 blist.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 blist.po 10 szt.)	384 914	3 464 228 989	1 587 932,17 zł	6,60 zł	0,0005 zł	0,0012 zł
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 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



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

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

Tabela 118. 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 AMBULATORYJNEGO	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 GRUŹLICY 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 GRUŹLICY	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
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 GRUŹLICY	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

Nazwa ośrodka	Miasto	Wycena punktu [zł]
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"	Paśłek	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 MEDYCZYNY PRACY - ZACHODNIOPOMORSKIE CENTRUM LECZENIA I PROFILAKTYKI SZCZECIN	Szczecin	9,49
Średnia wartość punktu		9,40

#### 4.5. Koszty farmakoterapii standardowej – analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości udziały poszczególnych substancji stosowanych w czasie leczenia standardowego w populacji chorych z astmą ciężką zaczerpnięto z nieopublikowanych danych z badania *MENSA* z ramienia otrzymującego placebo dostarczonych przez wnioskodawcę (*GSK 2016*).

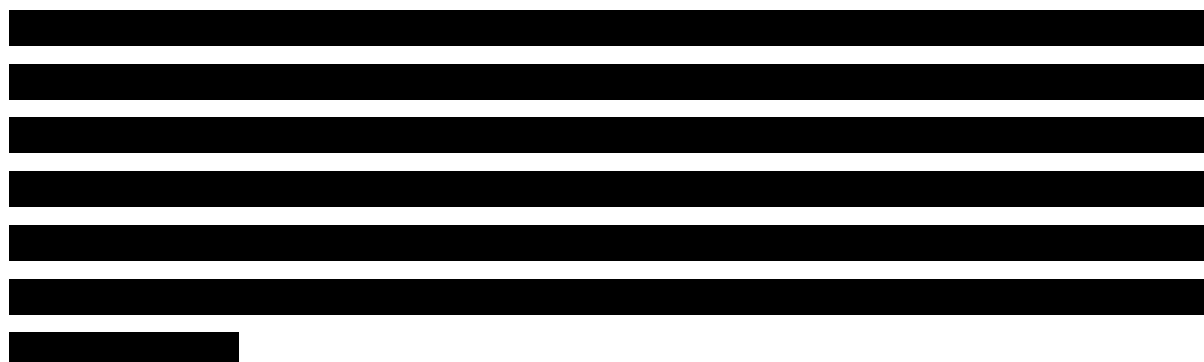
W poniższej tabeli przedstawiono udziały oraz dzienne dawki leków podawanych pacjentom w ramach SoC.

119



Tabela 121. Łączne roczne koszty leczenia standardowego (PP/PPP/PPP+P).

Terapia	Kosz na rok			
	PP	PPP	PPP+P	
SoC	łącznie	████████	████████	████████
	Koszt leków	████████	████████	████████
	Koszt podania	0 zł	131,62 zł	131,62 zł
Koszt łączny: SoC + mepolizumab	łącznie	████████	████████	████████
	Koszt leków	████████	████████	████████
	Koszt podania	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt łączny: SoC + omalizumab	łącznie	████████	████████	████████
	Koszt leków	████████	████████	████████
	Koszt podania	0 zł	0 zł	0 zł



#### 4.6. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej

Tabela 122. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	Arkusz „Koszty leków” Koszt jednostkowy wybranych substancji czynnych „Własna wartość” (F146;G157) = 0 Arkusz „Koszty leków” E210 = 0 Arkusz „Analiza kosztów” L6 = 0 Arkusz „Analiza kosztów” F149 = 0 Arkusz „Analiza kosztów” J272 = 0 Arkusz „BIA” B20 = 0	Koszt całkowity w obu scenariuszach równy 0	Potwierdzono
Dawka Mepo równa 0	Arkusz „Analiza kosztów” G49 = 0	Niższe koszty terapii Mepo + SoC Koszt Mepo równy 0 zł Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Dawka Oma równa 0	Arkusze „Analiza kosztów” G16 = 0	Niższe koszty terapii Oma + SoC Koszt Oma równy 0 zł Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono
Dawki leków z SoC (iGSK, LABA, SABA, SA-MA< LAMA, aLTR, metyloksantyny oraz prednizon) równe 0	Arkusze „Analiza kosztów” I114:I123 = 0 Arkusze „Analiza kosztów” G79:G81 = 0	Koszty leków stosowanych w ramach SoC równe 0 zł Pozostałe koszty bez zmian terapii równe 0 zł.	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny Mepo	[Redacted]	Niższe koszty terapii Mepo + SoC Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny Mepo	[Redacted]	Wyższe koszty terapii Mepo + SoC Koszty pozostałych terapii bez zmian.	Potwierdzono
Zwiększenie liczebności populacji docelowej	Arkusze „Populacja”: „PopulationMepoSsa” × 150% „PopulationMepoSsn” × 150% „PopulationOmaSa” × 150% „PopulationOmaSn” × 150% „PopulationSoCSa” × 150% „PopulationSoCSsn” × 150%	Zwiększenie wydatków	Potwierdzono
Zmniejszenie liczebności populacji docelowej	Arkusze „Populacja”: „PopulationMepoSsa” × 50% „PopulationMepoSsn” × 50% „PopulationOmaSa” × 50% „PopulationOmaSn” × 50% „PopulationSoCSa” × 50% „PopulationSoCSsn” × 50%	Zmniejszenie wydatków	Potwierdzono

#### 4.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Autorzy

Udział w opracowaniu raportu

[Redacted]

[Redacted]

## 4.8. Spis tabel

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.....	12
Tabela 2. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie racjonalizacyjnej. ....	14
.....	18
.....	19
Tabela 5. Kryteria włączenia pacjentów w proponowanym programie lekowym leczenia astmy ciężkiej mepolizumabem.....	21
Tabela 6. Chorobowość astmy w populacji Polski.....	22
Tabela 7. Udział astmy ciężkiej w populacji chorych z astmą. ....	26
Tabela 8. Chorzy z astmą ciężką nie podlegającą kontroli pomimo zalecanego leczenia. ....	29
Tabela 9. Odsetek chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą w populacji chorych z astmą. ....	30
Tabela 10. Odsetek chorych z astmą alergiczną.....	31
Tabela 11. Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale. ....	33
Tabela 12. Odsetek chorych z eozynofilią (zawartość eozynofili > 150 komórek/ $\mu$ l). ....	34
Tabela 13. Odsetek chorych z eozynofilią wg różnych progów zawartości eozynofili we krwi. ....	35
Tabela 14. Odsetek chorych z eozynofilią (zawartość eozynofili $\geq$ 300 komórek/ $\mu$ l w trakcie ostatnich 12 miesięcy).....	37
Tabela 15. Charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. ....	38
Tabela 16. Liczba chorych uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem według kolejnych protokołów z posiedzeń ZK ds. LBCAA. ....	39
Tabela 17. Liczba chorych leczonych omalizumabem w ramach programu lekowego według kwartalnych sprawozdań NFZ. ....	41
Tabela 18. Ludność Polski w latach 2013-2014 oraz prognoza na lata 2015-2020 (GUS 2016).....	42
Tabela 19. Udział dorosłych i dzieci w populacji powyżej 12 roku życia w Polsce(GUS 2016).....	43
Tabela 20. Porównanie kryteriów włączenia do programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem, oraz do proponowanego programu lekowego leczenia astmy ciężkiej mepolizumabem.....	44
Tabela 21. Liczba pacjentów obecnie leczonych w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem oraz prognoza liczebności na lata 2016-2020. ....	50
Tabela 22. Udział dzieci leczonych w programie leczenia omalizumabem na podstawie kwartalnych danych sprawozdawczych NFZ.....	54
Tabela 23. Liczba dorosłych chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem w Polsce. ....	55
Tabela 24. Porównanie rozkładu eozynofilii w odnalezionych badaniach.....	57

Tabela 25. Liczba chorych uczestniczących w programie leczenia omalizumabem kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem.....	57
Tabela 26. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu – wariant podstawowy analizy.....	58
Tabela 27. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu z wyróżnieniem chorych kwalifikujących się wyłącznie do terapii mepolizumabem oraz chorych kwalifikujących się do terapii mepolizumabem i omalizumabem równocześnie.....	59
Tabela 28. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu – wariant maksymalny analizy.....	60
Tabela 29. Liczebność populacji docelowej dla mepolizumabu – wariant minimalny analizy.....	61
Tabela 30. Liczebność populacji docelowej mepolizumabu - podsumowanie.*.....	61
Tabela 31. Podsumowanie oszacowania epidemiologicznego liczebności docelowej populacji dla omalizumabu.....	66
Tabela 32. Podsumowanie oszacowania epidemiologicznego liczebności docelowej populacji dla mepolizumabu.....	67
Tabela 33. Udziały mepolizumabu w populacji nowych chorych kwalifikujących się do terapii zarówno mepolizumabem jak i omalizumabem .....	71
Tabela 34. Udziały mepolizumabu w populacji nowych chorych kwalifikujących się do terapii zarówno mepolizumabem jak i omalizumabem, przyjęte w analizie wrażliwości.....	72
Tabela 35. Podsumowanie oszacowania liczby i odsetka chorych, którzy mogą otrzymać mepolizumab zamiast omalizumabu w populacji kwalifikowanej do obu leków biologicznych .....	73
Tabela 36. Oszacowanie udziałów omalizumabu w populacji otrzymującej SoC w pierwszych 4 latach trwania jego programu (ustalanej na podstawie oszacowania epidemiologicznego).....	73
Tabela 37. Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji otrzymującej obecnie SoC.....	74
Tabela 38. Oszacowanie udziałów mepolizumabu w populacji SoC ustalonej na podstawie wariantu podstawowego.....	74
Tabela 39. Oszacowanie odsetka średniorocznych pacjentoterapii w kolejnych latach programu leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. ....	75
Tabela 40. Udział pacjentoterapii w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia mepolizumabem.....	76
Tabela 41. Liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem w kolejnych latach trwania programu po uwzględnieniu udziałów, które terapia mepolizumabem będzie przejmowała względem SoC oraz omalizumabu.....	76
Tabela 42. Liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem w kolejnych latach trwania programu po uwzględnieniu udziałów, które terapia mepolizumabem będzie przejmowała względem SoC oraz omalizumabu – wariant minimalny.....	77
Tabela 43. Liczba rocznych pacjentoterapii mepolizumabem w kolejnych latach trwania programu po uwzględnieniu udziałów, które terapia mepolizumabem będzie przejmowała względem SoC oraz omalizumabu – wariant maksymalny.....	77



Tabela 44. Podsumowanie oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	78
.....	82
.....	83
Tabela 47. Koszt podania mepolizumabu (PPP/PPP+P) (NFZ 10/2016).....	84
Tabela 48. Koszty monitorowania w programie leczenia mepolizumabem (PPP/PPP+P) (NFZ 10/2016).....	84
Tabela 49. Koszty kwalifikacji i weryfikacji w programie leczenia mepolizumabem (PPP/PPP+P) (NFZ 10/2016).....	85
Tabela 50. Roczne koszty terapii mepolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (PPP/PPP+P).....	85
Tabela 51. Dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach na dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnie co 2 lub co 4 tygodnie (ChPL Xolair).....	86
Tabela 52. Zużycie omalizumabu – dane zidentyfikowane w czasie szybkiego przeglądu baz danych medycznych.....	87
Tabela 53. Dawkowanie omalizumabu podawanego w ramach programu lekowego w Polsce. ....	91
Tabela 54. Zużycie omalizumabu – publikacje z danymi umożliwiającymi oszacowanie średniej dawki omalizumabu na podstawie masy ciała i IgE.....	92
Tabela 55. Zużycie omalizumabu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.....	94
Tabela 56. Cena leku Xolair® (PPP/PPP+P) (NFZ 23/03/2016).....	95
Tabela 57. Koszt omalizumabu – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).....	95
Tabela 58. Średni koszt omalizumabu w przeliczeniu na pacjenta na cykl – analiza wrażliwości (PPP/PPP+P).....	95
Tabela 59. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).....	96
Tabela 60. Koszt podania omalizumabu (NFZ 10/2016) – analiza wrażliwości (PPP/PPP+P).....	96
Tabela 61. Koszty ryczałtu diagnostycznego w programie leczenia omalizumabem (PPP/PPP+P) (NFZ 10/2016).....	96
Tabela 62. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (PPP/PPP+P) (NFZ 10/2016).....	97
Tabela 63. Roczne koszty terapii omalizumabem w ramach programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej – analiza podstawowa (PPP/PPP+P).....	97
Tabela 64. Udziały poszczególnych terapii stosowanych w ramach leczenia standardowego w populacji chorych na astmę ciężką (Panek 2016).....	99
Tabela 65. Dawkowanie leków stosowanych w ramach leczenia standardowego w populacji chorych na astmę ciężką.....	99

Tabela 66. Oszacowanie % zmniejszenia dawki OCS podczas terapii mepolizumabem w badaniu SIRIUS. ....	101
Tabela 67. Zmniejszenie dawki OCS podczas terapii mepolizumabem oraz omalizumabem. ....	101
Tabela 68. Koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia standardowego (PP/PPP/PPP+P) (MZ 25/02/2016, NFZ 23/03/2016). ....	102
Tabela 69. Roczne koszty substancji czynnych wchodzących w skład leczenia standardowego w przeliczeniu na chorego (PP/PPP/PPP+P). ....	103
Tabela 70. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem leczenia standardowego (PPP/PPP+P) (NFZ 109/2015). ....	104
Tabela 71. Łączne roczne koszty leczenia standardowego (PPP/PPP+P) – analiza podstawowa. ....	104
Tabela 72. Udział poszczególnych rodzajów zaostrzeń astmy z badania MENSA na podstawie GSK 2016. ....	105
Tabela 73. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzeń astmy w Polsce (PPP/PPP+P) (NFZ 110/2015). ....	106
Tabela 74. Koszty leczenia zaostrzeń astmy w Polsce (na podst. Plisko 2003). ....	107
Tabela 75. Koszt leków stosowanych w przypadku leczenia zaostrzenia astmy (PP/PPP/PPP+P). ....	107
Tabela 76. Koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawek doustnych glikokortykosteroidów (PPP/PPP+P) (NFZ 109/2015). ....	108
Tabela 77. Łączny koszt leczenia zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki OCS (PP/PPP/PPP+P). ....	108
Tabela 78. Średni koszt leczenia zaostrzenia astmy (PP/PPP/PPP+P). ....	109
Tabela 79. Roczne koszty leczenia zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta (PP/PPP/PPP+P). ....	110
Tabela 80. Podsumowanie analizy kosztów- koszty roczne na pacjenta (PP/PPP/PPP+P). ....	111
Tabela 81. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet płatnika (wariant podstawowy). ....	114
Tabela 82. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej. ....	117
<i>Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PPP, z RSS). ....</i>	<i>118</i>
<i>Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PPP, bez RSS). ....</i>	<i>121</i>
<i>Tabela 85. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PP, z RSS). ...</i>	<i>124</i>
<i>Tabela 86. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (PP, bez RSS). ....</i>	<i>126</i>
<i>Tabela 87. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PPP, z RSS). ...</i>	<i>128</i>
<i>Tabela 88. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PPP, bez RSS). ....</i>	<i>131</i>
<i>Tabela 89. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PP, z RSS). ....</i>	<i>134</i>

Tabela 90. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant minimalny (PP, bez RSS)...	136
Tabela 91. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PPP, z RSS).	139
Tabela 92. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PPP, bez RSS). .....	141
Tabela 93. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PP, z RSS). ..	144
Tabela 94. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant maksymalny (PP, bez RSS). .....	146
Tabela 95. Zestawienie założeń analizy wrażliwości. ....	149
Tabela 96. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, z RSS. ....	150
Tabela 97. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, bez RSS. ....	153
Tabela 98. Wyniki analizy wrażliwości: PP, z RSS/bez RSS. ....	156
Tabela 99. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Nucala®. ....	161
Tabela 100. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy, z RSS). ....	165
Tabela 101. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających etanercept w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników) (NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). ....	167
Tabela 102. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę etanerceptu w stanie istniejącym.....	167
Tabela 103. Limit finansowania w przypadku wprowadzenia refundacji odpowiedników leku Enbrel (NFZ 23/03/2016). ....	168
Tabela 104. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę etanerceptu w stanie istniejącym.....	168
Tabela 105. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Enbrel®.....	168
Tabela 106. Bilans wydatków płatnika. ....	169
Tabela 107. Udziały poszczególnych zakresów stężeń IgE na podstawie informacji odczytanych z wykresu zamieszczonego w publikacji Gergen 2009.....	178
Tabela 108. Prawdopodobieństwo otrzymania danej dawki w zależności od IgE i masy ciała.....	179
Tabela 109. Obliczenie średniej dawki omalizumabu na podstawie udziałów chorych otrzymujących określoną dawkę według wskazań ChPL Xolair. ....	180
Tabela 110. Substancja czynna: prednizon ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). ....	180
Tabela 111. Substancja czynna: beklametazon ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). ....	181
Tabela 112. Substancja czynna: formoterol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). ....	181
Tabela 113. Substancja czynna: salmeterol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).....	182
Tabela 114. Substancja czynna: salbutamol ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016).....	182

Tabela 115. Substancja czynna: lpratripii bromidum ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016)..... 183

Tabela 116. Substancja czynna: montelukast ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016)..... 183

Tabela 117. Substancja czynna: teofilina ( NFZ 23/03/2016, MZ 25/02/2016). .... 184

Tabela 118. Wycena świadczenia w zakresie gruźlicy i choroby płuc w 2016 roku (NFZ IoU 2016)... 185

..... 186

Tabela 120. Dzielne koszty substancji czynnych wchodzących w skład leczenia standardowego..... 187

Tabela 121. Łączne roczne koszty leczenia standardowego (PP/PPP/PPP+P). .... 188

Tabela 122. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy..... 188

### 4.9. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla mepolizumabu na podstawie liczby chorych obecnie leczonych omalizumabem w Polsce..... 47

Wykres 2. Oszacowanie trendu wzrostu liczby osób w populacji chorych uczestniczących w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. .... 49

Wykres 3. Oszacowanie trendu wzrostu liczby osób w populacji chorych ze statusem „w toku” w programie leczenia astmy ciężkiej omalizumabem..... 49

Wykres 4. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla omalizumabu (stan na 2010 rok)(Kuna 2014)..... 63

Wykres 5. Schemat oszacowania populacji docelowej dla mepolizumabu na podstawie danych epidemiologicznych..... 64

..... 120

Wykres 7. .... 123

..... 125

..... 128

..... 131

..... 133

..... 136

.....	138
.....	141
.....	143
.....	146

Wykres 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PP, bez RSS).  
..... 148