

Analiza ekonomiczna dla
produktu leczniczego
Fasenra[®] (benralizumab)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieodpowiednio kontrolowaną
ciężką astmą eozynofilową

Institut Arcana

Ul. Pfk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2018



SPIS TREŚCI

Spis treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza minimalizacji kosztów.....	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. <i>Cel analizy</i>	8
1.1.2. <i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i>	8
1.1.3. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i>	9
1.1.4. <i>Perspektywa</i>	10
1.1.5. <i>Horyzont czasowy</i>	10
1.1.6. <i>Dyskontowanie</i>	10
1.1.7. <i>Technika analityczna</i>	10
1.2. Model decyzyjny.....	11
1.2.1. <i>Opis modelu</i>	11
1.2.2. <i>Główne założenia modelu</i>	12
1.2.3. <i>Walidacja modelu</i>	12
1.3. Parametry modelu.....	13
1.3.1. <i>Dane dotyczące bezpieczeństwa</i>	13
1.3.1.1. <i>Ciężkie działania niepożądane</i>	13
1.3.1.2. <i>Dyskontynuacja leczenia w programie lekowym</i>	14
1.3.2. <i>Dane dotyczące kosztów</i>	15
1.3.2.1. <i>Koszty wnioskowanej technologii medycznej</i>	15
1.3.2.2. <i>Koszty mepolizumabu</i>	16
1.3.2.3. <i>Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych</i>	16
1.3.2.4. <i>Koszty diagnostyki i monitorowania</i>	17
1.3.2.5. <i>Koszty leczenia działań niepożądanych</i>	18
1.3.3. <i>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</i>	19
1.3.4. <i>Użyteczności</i>	19
1.4. <i>Analiza progowa – zakres oszacowań</i>	21
1.5. <i>Zestawienie parametrów wejściowych modelu</i>	22
1.6. <i>Zestawienie kosztów i konsekwencji</i>	24
1.7. <i>Wyniki analizy minimalizacji kosztów</i>	24
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i>	24
1.7.2. <i>Analiza wrażliwości</i>	25
1.8. <i>Przegląd analiz ekonomicznych</i>	26
1.9. <i>Ograniczenia analizy</i>	27

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

1.10. Dyskusja i wnioski.....	27
2. Załączniki.....	29
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	29
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	30
3. Piśmiennictwo.....	32
4. Spis tabel.....	34
5. Spis wykresów i diagramów.....	35

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTED]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTED]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTED]	Koordynator prac
[REDAKTED]	Koordynator prac
[REDAKTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: lipiec 2018 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	działanie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	terapia standardowa (ang. <i>Best Standard Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i>)
CUR	współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
dot.	dotyczący
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
mcg	mikrogram
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
pkt.	punkt
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
r.	rok
r. ż.	rok życia
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument Podziału Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasenna®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Fasenna® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, zawierający benralizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*).

W analizie ekonomicznej rozważano populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia benralizumabem (produkt leczniczy Fasenna®) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Technologią opcjonalną dla analizowanej interwencji był mepalizumab.

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Fasenna® w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*). Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach uwzględnionych metod leczenia o porównywalnej skuteczności klinicznej. Powyższe koszty przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta, dla wariantów z oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Ze względu na zapisy programu lekowego określające czas leczenia w programie (zawieszenie leczenia na okres minimum 6 miesięcy po upływie 24 miesięcy) przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

W wariancie podstawowym przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Rozważono koszty leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej z udziałem porównywanych interwencji, koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Przyjęto, że produkt leczniczy Fasenna® po wprowadzeniu refundacji utworzy nową grupę limitową.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono prostą analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki analizy.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [18] oraz Wytocznymi HTA [1].

Wyniki analizy

Dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, całkowity koszt leczenia benralizumabem wynosi [REDACTED]
mepalizumabem 134 889 PLN. [REDACTED]

Dla wariantu bez uwzględnienia [REDACTED]
mepalizumabem 134 889 PLN. [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Wnioski końcowe

Stosowanie benralizumabu w horyzoncie dwóch lat w wariancie [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO]. Ponadto w schemacie z udziałem produktu leczniczego Fasenra® pacjent przyjmuje lek dwa razy rzadziej niż podczas leczenia produktem Nucala (co 8 tygodni dla ramienia benralizumabu vs co 4 tygodnie dla ramienia mepolizumabu, z wyjątkiem trzech pierwszych podań co 4 tygodnie w przypadku obydwu interwencji). Mniejsza liczba podań wpływa nie tylko na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego; niemal dwukrotna redukcja liczby wizyt w ośrodku prowadzącym terapię może w znaczący sposób poprawić komfort życia pacjentów i poziom ich zadowolenia z leczenia.

1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową w ramach wnioskowanego programu lekowego [16].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Fasentra® w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych pacjentów wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*). Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została Analizą efektywności klinicznej [8]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologię opcjonalną (ang. *comparator*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

W niniejszej analizie uwzględniono populację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia benralizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego [16]:

- 1) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
- 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego);
- 3) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
- 4) natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 $<80\%$ wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
- 5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ $>1,5$ pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ $<5,0$ punktów), mimo stosowanego leczenia;
- 6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
- 7) deklaracja pacjenta dot. niepalenia tytoniu;
- 8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna[®] (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Fasenna[®] 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce. W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Fasenna[®] w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Fasenna[®].

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest benralizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*) [2].

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni [2].

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [21] oraz Analizie efektywności klinicznej [8].

Komparator (C)

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego oraz sposób finansowania (program lekowy), ostatecznie do analizy HTA jako komparator dla benralizumabu (produkt leczniczy Fasenna[®]) wybrano mepolizumab, refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” [15]. Zgodnie z projektowanym programem lekowym wskazanie refundacyjne interwencji i komparatora można uznać za identyczne. Istnieją jedynie niewielkie różnice w zakresie kryteriów włączenia do programu dla benralizumabu i mepolizumabu (zapisy dotyczące kwalifikacji do programu pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych oraz w każdym innym uzasadnionym przypadku trudnym klinicznie, a także doprecyzowanie zapisów o konieczności stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów – w przypadku benralizumabu).

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [21].

Efekty zdrowotne (O)

Miarą efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem benralizumabu i mepolizumabu w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych pacjentów w przeprowadzonej analizie były lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej,
- dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej Analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [8].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Porównywane technologie lekowe są finansowane ze środków publicznych w ramach programów lekowych, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w analizie ekonomicznej również związane są bezpośrednio z leczeniem w programie lekowym (brak partycypacji pacjenta w kosztach). W związku z powyższym w niniejszej analizie perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna (NFZ+pacjenta) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem 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* [18], zwanym dalej Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań.

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 2 lata. Założenie to oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego i programu dla mepolizumabu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)*”, określających czas leczenia w programie. Zgodnie z zapisami obecnego programu lekowego dla mepolizumabu (jak również wnioskowanego programu dla benralizumabu [16]), po upływie 24 miesięcy leczenia, zostaje ono zawieszane na okres minimum 6 miesięcy [15].

Po wznowieniu terapii leczenie rozpoczyna się ponownie od nowa (tj. z uwzględnieniem dawkowania co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek) zatem liczba zużytych mg substancji czynnych oraz liczba podań będą identyczne jak na początku terapii. Biorąc pod uwagę powyższą sytuację uznano, iż dwuletni horyzont czasowy jest wystarczający, by możliwa była ocena różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,18]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [18] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej porównującej produkt leczniczy Fasenna® z mepolizumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych,

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

➤ Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej benralizumabu (produkt leczniczy Fasenra®) stosowanego w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych pacjentów. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa co interwencję alternatywną [8].

W wyniku porównania pośredniego benralizumab vs mepolizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, opartego o dane z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA (ramię benralizumabu) oraz MENSA, MUSCA i SIRIUS (ramię mepolizumabu) nie stwierdzono, by skuteczność obu leków znacząco od siebie odbiegała. Analizowane interwencje wykazały podobny wpływ (brak statystycznie istotnych różnic) na następujące punkty końcowe: zaostrzenia astmy; zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; czas do pierwszego zaostrzenia astmy; zmniejszenie dawki doustnych GKS ≥50%; zmniejszenie dawki doustnych GKS o 100%; zastosowanie doustnych GKS w dawce ≤5 mg/dobę [8].

Bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone, mimo iż uzyskano znamienne statystycznie (na granicy istotności) różnice pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej, w zakresie parametrów oceny bezpieczeństwa takich jak utrata pacjentów z badania ogółem, czy zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia. Należy jednak podkreślić, iż utrata pacjentów z badania (ogółem) oznacza wycofanie pacjentów z udziału w badaniu z bardzo różnych przyczyn, często niezwiązanych z zastosowanym leczeniem (np: wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, niewypełnienie zapisów protokołu, utrata danych z leczenia lub okresu obserwacji). Dla analizowanego punktu końcowego nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w przypadku utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Podobnie w przypadku punktu końcowego zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, we włączonych do analizy klinicznej źródłach nie podano informacji o jakimkolwiek związku tych zdarzeń z zastosowaną terapią benralizumabem [8].

Należy zaznaczyć, iż w ocenie bezpieczeństwa najwyższą wagę mają parametry takie jak zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem czy utrata pacjentów z badania z powodu AEs związanych z leczeniem, dla których analiza pośrednia wykazała brak różnic w zakresie częstości ich występowania dla porównania benralizumab vs mepolizumab. W związku z powyższym można wnioskować, iż leczenie benralizumabem cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z terapią mepolizumabem.

Mając na uwadze okoliczności opisane powyżej, w ramach oceny ekonomicznej produktu Fasenra® wykonano analizę minimalizacji kosztów.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty model (arkusz kalkulacyjny *Microsoft® Office Excel®*) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną, w modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z wykonaniem programu: koszty substancji, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- jako technologię opcjonalną względem benralizumabu (produkt leczniczy Fasentra[®]) wybrano mepolizumab (produkt leczniczy Nucala);
- w kalkulacjach uwzględniono długość cyklu równą 4 tygodnie (28 dni). Długość cyklu uwarunkowana jest m.in. dawkowaniem mepolizumabu (podawanie raz na 4 tygodnie) oraz benralizumabu (pierwsze trzy podania co 4 tygodnie, kolejne co 8 tygodni). Ze względu na długość cyklu równą 4 tygodnie, w modelu przyjęto, że rok ma 52 tygodnie (13 cykli).
- w analizie podstawowej przyjęto dwuletni horyzont czasowy (104 tygodnie), w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy równy 1 rok (52 tygodnie);
- w modelu uwzględniono dyskontynuację leczenia dla obu porównywanych interwencji w oparciu o liczbę pacjentów, którzy zakończyli leczenie w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” po dwóch latach od wprowadzenia programu (przyjęto jednakowe wartości dla obu ramion). Informacje pozyskano z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowanych na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [17]. Dane te najlepiej odzwierciedlają polską praktykę kliniczną (omalizumab, podobnie jak benralizumab i mepolizumab, stosowany jest w niekontrolowanej ciężkiej astmie). W analizie wrażliwości wykorzystano dane z randomizowanych prób klinicznych (punkt końcowy: utrata pacjentów z badania ogółem);
- w oszacowaniach uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych; przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystykami rozważanych produktów leczniczych [2,3] oraz z zapisami programów lekowych [15,16];
- w analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- mając na uwadze, że podanie substancji czynnych ma miejsce w pierwszym dniu cyklu modelu, w analizie podstawowej nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Przeprowadzono wariant analizy wrażliwości, w którym wprowadzono taką korektę;
- uwzględniając wymogi art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [20] oraz Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [18] przeprowadzono dodatkowe oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Ponieważ analiza ekonomiczna wykonana została w formie porównania kosztów, a kluczowe w modelu kategorie kosztów (koszt substancji leczniczych, koszt podania) są parametrami stałymi, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (zgodnie z Wytycznymi HTA [1]).

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.8.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych dla porównania benralizumab vs mepolizumab.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące zdarzenia zdrowotne istotne z perspektywy procesu terapeutycznego: częstość występowania ciężkich działań niepożądanych oraz rezygnacja pacjentów z leczenia.

1.3.1.1. Ciężkie działania niepożądane

W modelu uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w głównych badaniach dla benralizumabu włączonych do Analizy efektywności klinicznej [8].

W analizie podstawowej zastosowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, oszacowany na podstawie wyników metaanalizy proporcji (zastosowano model efektów stałych) przeprowadzonej dla benralizumabu z wykorzystaniem wartości raportowanych w wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania benralizumabu vs placebo (badania SIROCCO, CALIMA, ZONDA), włączonych do analizy klinicznej [8].

Analiza efektywności klinicznej [8] wykazała brak statystycznie istotnych różnic w zakresie punktu końcowego ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR=0,80; p=0,83), zatem w analizie możliwe było przyjęcie takiego samego odsetka dla obu ramion leczenia.

Dodatkowo, w celu oceny wpływu kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych na koszt całkowity leczenia, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. Kalkulacje przeprowadzono w taki sam sposób, jak w przypadku odsetka pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej metaanalizy.

Tabela 1. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – wyniki metaanalizy proporcji dla benralizumabu

Parametr	Proporcja (odsetek pacjentów) [%]	Przedział ufności (95% CI)
Pacjenci, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0,16%	(0%; 0,62%)
Pacjenci, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	10,88%	(8,90%; 13,04%)

1.3.1.2. Dyskontynuacja leczenia w programie lekowym

W ramach modelowania uwzględniono dyskontynuację leczenia w programie lekowym. W analizie podstawowej wykorzystano informacje pozyskane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowanych na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”. Odsetek dyskontynuacji oszacowano w oparciu o dane z pierwszych dwóch lat refundacji omalizumabu (marzec 2013 – luty 2015). Wykorzystano liczbę pacjentów, którzy do lutego 2015 r. zakończyli leczenie w programie lekowym (35 pacjentów) i podzielono przez sumę pacjentów ze statusem „w toku” (338) oraz „zakończony” (35) [17]. Dane te najlepiej odzwierciedlają polską praktykę kliniczną (omalizumab, podobnie jak benralizumab, stosowany jest w leczeniu ciężkiej astmy).

W analizie podstawowej przyjęto jednakowy odsetek dyskontynuacji dla ocenianej interwencji i komparatora.

Tabela 2. Dyskontynuacja leczenia na podstawie programu lekowego dla omalizumabu

Parametr	Wartość [%]	Źródło
Dyskontynuacja leczenia	9,38% [=35/373]	[17], kalkulacje

Przedstawiona w powyższej tabeli wartość przeliczona została na odsetek dyskontynuacji odpowiadający długości cyklu w modelu (4 tygodnie = 28 dni) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$dyskontynuacja_{cykl} = 1 - (1 - dyskontynuacja_{2\text{ lata}})^{\frac{1}{28}}$$

W analizie wrażliwości odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia wyznaczono w oparciu o rezultaty randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej oceniających bezpieczeństwo benralizumabu (SIROCCO, CALIMA, ZONDA). Dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania ogółem oszacowano wartość średnią, z wykorzystaniem metaanalizy proporcji. Następnie, w celu wyznaczenia wartości dla ramienia mepolizumabu, obliczono parametr ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) utraty pacjentów z badania ogółem dla porównania pośredniego mepolizumab vs benralizumab (z wykorzystaniem wspólnej grupy placebo).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki kalkulacji dla parametru utrata pacjentów z badania ogółem.

Tabela 3. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki metaanalizy proporcji dla benralizumabu

Parametr	Proporcja (odsetek pacjentów) [%]	Przedział ufności (95% CI)
Utrata pacjentów z badania ogółem (benralizumab)	10,42%	(7,13%; 14,22%)

Tabela 4. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki analizy pośredniej (mepolizumab vs benralizumab)

Parametr	RR	Przedział ufności (95% CI)	p-wartość
Utrata pacjentów z badania ogółem	0,525	(0,277; 0,995)	0,048

Wykorzystując proporcję wyznaczoną dla benralizumabu oraz wartość ryzyka względnego oszacowano odsetek pacjentów utraconych z badania ogółem w ramieniu mepolizumabu. W analizie wrażliwości wykorzystano poniższe dane.

Tabela 5. Utrata pacjentów z badania ogółem (benralizumab, mepolizumab)

Parametr	Wartość [%]
Dyskontynuacja leczenia (benralizumab)	10,42%

Parametr	Wartość [%]
Dyskontynuacja leczenia (mepolizumab)	5,47%

Jak już wspomniano wcześniej (rozdział 1.1.7), należy podkreślić, iż utrata pacjentów z badania (ogółem) oznacza wycofanie pacjentów z udziału w badaniu z bardzo różnych przyczyn, często niezwiązanych z zastosowanym leczeniem (np. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, niewypelnienie zapisów protokołu, utrata danych z leczenia lub okresu obserwacji), zatem odsetki pacjentów wyznaczone w oparciu o ten punkt końcowy niekoniecznie mogą odpowiadać stopie dyskontynuacji w warunkach realnej praktyki klinicznej (tj. leczenia w ramach programu lekowego). Dlatego też wariant oszacowań oparty na powyższych danych pełni rolę scenariusza uzupełniającego analizy.

1.3.2. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (benralizumab, mepolizumab);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. [13] i Zarządzeń Prezesa NFZ [22, 23, 24].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu. Szczegółowych kalkulacji dokonano w pomocniczym arkuszu programu *Microsoft[®] Office Excel[®]*, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

1.3.2.1. Koszty wnioskowanej technologii medycznej

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Fasenna[®] 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce wnioskuje o objęcie refundacją produktu Fasenna[®] w ramach programu lekowego z ceną zbytu netto na poziomie ██████ za opakowanie jednostkowe zawierające jedną ampulko-strzykawkę, 30 mg/1 ml [2]. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Fasenna[®].

Poniższa tabela przedstawia wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Fasenna[®]. Szczegóły obliczeń zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft[®] Office Excel[®]*.

Tabela 6. Wyznaczenie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Fasenna[®]

Element informacji o produkcie leczniczym/składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Fasenna [®] 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 ampulko-strzykawka, 30 mg/1 ml
Zawartość substancji czynnej	jedna ampulko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu w 1 ml
Liczba mg/opakowanie jednostkowe	30 mg
Cena zbytu netto	██████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Element informacji o produkcie leczniczym/składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Cena hurtowa brutto (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ¹	██████████
Założenia dotyczące grupy limitowej	nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania ²	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ³	bezpłatny
Wnioskowany instrument podziału ryzyka	tak (szczegóły w rozdziale 1.3.3)
Kwota refundacji NFZ	██████████
Koszt jednostkowy (za mg) – perspektywa NFZ	██████████

¹ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [20];

² zgodnie z zapisami art. 15 ust. 9 Ustawy o refundacji [20];

³ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [20].

Dawkowanie oraz schemat dawkowania benralizumabu określono zgodnie z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego [2] i wnioskowanego programu lekowego [16]. Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.

1.3.2.2. Koszty mepolizumabu

Koszty mepolizumabu (produkt leczniczy Nucala 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) dostępnego w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (grupa limitowa 1167.0, Mepolizumab) zostały zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [13].

Tabela 7. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)

Produkt leczniczy	Liczba jednostek (mg) w opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Koszt NFZ/mg [PLN]
Nucala, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100	4 945,75	4 945,75	bezpłatny	49,46

Zgodnie z treścią Charakterystyki produktu leczniczego [3] i zapisami programu lekowego [15] mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.

1.3.2.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [23]. W analizie przyjęto, że mepolizumab, a także benralizumab, mogą być podawane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu lub przyjęcia w trybie ambulatoryjnym.

Tabela 8. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt.]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[23]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[23]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[23]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Średni koszt podania leków w programach lekowych oszacowano z wykorzystaniem informacji zawartych w Sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. przedstawiającym liczbę świadczeń (hospitalizacji i przyjęć w trybie ambulatoryjnym) rozliczonych w ramach programu lekowego B.44 Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (dane dla całego 2017 roku) [19].

Tabela 9. Liczba świadczeń wykonanych w ramach podania leków w programie lekowym

Nazwa programu lekowego	Nazwa świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek	Źródło
Program lekowy – Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	214	[19]
	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5 506	[19]
	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	31	[19]

W tabeli poniżej przedstawiono średni ważony koszt podania leków w programach lekowych obliczony na podstawie danych dotyczących liczby wykonanych świadczeń [19] oraz ich kosztów jednostkowych [23].

Tabela 10. Koszt podania leków w programie lekowym

Parametr	Koszt [PLN]
Średni koszt podania leków w programie lekowym	484,68

1.3.2.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

Zakres badań przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania w projektowanym programie lekowym [16] jest zbliżony do zapisów aktualnego programu lekowego dla mepolizumabu [15]. W związku z powyższym przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla benralizumabu będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie lekowym dla mepolizumabu, z korektą uwzględniającą zapisy specyficzne dla każdego z programów, jeśli mają one istotny wpływ na zmianę kosztu całkowitego diagnostyki i monitorowania.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie różnic pomiędzy aktualnym a projektowanym programem lekowym w zakresie:

- kryteriów włączenia i wyłączenia,
- badań przy kwalifikacji do programu,
- monitorowania leczenia.

Tabela 11. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym dla mepolizumabu a projektem programu lekowego dla benralizumabu

Zapisy występujące w programie lekowym B.44 dla mepolizumabu	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego dla benralizumabu
Kryteria włączenia do programu	
konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę	konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę
Badania przy kwalifikacji	
pomiar wydychanego tlenku azotu (FENO)	- [brak]

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Zapisy występujące w programie lekowym B.44 dla mepolizumabu	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego dla benralizumabu
Badania monitorujące	
monitorowanie leczenia: po 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia [...]	monitorowanie leczenia: po 24., 56., 112. oraz każdym kolejnym 56. tygodniu leczenia [...]
Kryteria włączenia do programu – zapisy uzupełniające	
- [brak]	[redacted]

Przesunięcie czasu wizyt oceniających skuteczność terapii (po 56. oraz 112. tygodniu vs po 52. oraz 104. tygodniu) wiąże się z odmienną częstotliwością podań benralizumabu oraz mepolizumabu i nie wpływa na zmianę liczby tych wizyt (a więc na wzrost/spadek kosztów). Projektowany program lekowy dla benralizumabu nie nakłada wymogu wykonywania przy kwalifikacji badania pomiaru wydychanego tlenu azotu (FENO), jednak świadczenie to nie zostało uwzględnione w Obwieszczeniach Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [12] (nie występuje również w Charakterystyce grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych) oraz leczenia szpitalnego [11], przyjęto zatem, że jego przeprowadzenie nie ma wpływu na wydatki płatnika publicznego (NFZ).

Założono, że pozostałe różnice w zapisach nie wpłyną na wartość ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym.

Koszty badań diagnostycznych w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [24].

Tabela 12. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Koszt roczny [PLN] ¹	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej	984,80	984,80	[24]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

1.3.2.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej za pomocą różnych terapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia zdarzeń poważnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia.

W analizie założono, że w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ich leczenie odbywa się w warunkach szpitalnych i jest rozliczane w ramach grup JGP D10E: Dychawica oskrzelowa >65 r.ż. i D10F: Dychawica oskrzelowa <66 r.ż. [22].

Tabela 13. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Nazwa grupy (kod produktu)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt [PLN] ¹	Źródło
Dychawica oskrzelowa >65 r.ż. (5.51.01.0004059)	3 461,00	3 461,00	[22]
Dychawica oskrzelowa <66 r.ż. (5.51.01.0004060)	2 650,00	2 650,00	[22]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna[®] (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

W publikacji *Nair 2017* [9], włączonej do Analizy efektywności klinicznej [8], odnaleziono dane na temat odsetków pacjentów w wieku <65 r.ż. i ≥65 r.ż. leczonych benralizumabem.

Tabela 14. Podział pacjentów ze względu na wiek (subpopulacje <65 r.ż. i ≥65 r.ż.)

Subpopulacja	Odsetek pacjentów [%]	Źródło
Pacjenci w wieku <65 lat	84%	[9]
Pacjenci w wieku ≥65 lat	16%	[9]

W celu oszacowania kosztu leczenia ciężkich działań niepożądanych wykorzystano dane z publikacji *Nair 2017* [9] oraz koszty hospitalizacji dla grup JGP D10E i D10F i obliczono średnią ważoną.

Tabela 15. Koszt jednostkowy leczenia działań niepożądanych

Parametr	Koszt [PLN]
Koszt leczenia działań niepożądanych prowadzących do hospitalizacji	2 783,32

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji w ramach grup JGP D10E i D10F oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem, a także ciężkie działania niepożądane ogółem, przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 16. Całkowite koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych na jednego pacjenta

Parametr	Koszt [PLN]
Koszt leczenia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem	4,43
Koszt leczenia ciężkich działań niepożądanych ogółem	302,95

1.3.3. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji [20].



1.3.4. Użyteczności

W celu oszacowania całkowitych efektów zdrowotnych związanych z terapią benralizumabem bądź mepolizumabem, w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono użyteczność stanu zdrowia dla ciężkiej astmy w populacji dorosłych pacjentów.

W analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność leczenia mepolizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej (opracowanie *Nucala (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową*) opublikowanej na stronach internetowych AOTMiT [10] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności (data ostatniego wyszukiwania: 4 kwietnia 2016 r., bazy medyczne *Embase*, *PubMed*

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry*). Wykonany przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanu zdrowia uwzględnionego w niniejszym modelu, dlatego zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań [1].

W ramach powyższego przeglądu, w pierwszej kolejności identyfikowano przeglądy systematyczne zawierające wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiednie dla populacji dorosłych chorych z astmą ciężką, w przypadku których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru. Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączono jeden przegląd systematyczny (*Einarson 2015* [4]), obejmujący okres do listopada 2014 r., przy czym ściśle zdefiniowane kryteria włączenia spełniło 11 z 25 publikacji uwzględnionych w przeglądzie *Einarson 2015* [4]. Wykonano ponadto uzupełniający przegląd systematyczny obejmujący okres od 1 stycznia 2014 r. do 4 kwietnia 2016 r., w wyniku którego zidentyfikowano jedną pracę spełniającą kryteria włączenia (Ock 2016 [14]).

W bieżącej analizie przyjęto wartości użyteczności z badania *Lloyd 2007* [7] (włączonego do przeglądu systematycznego *Einarson 2015* [4]). Badanie to przeprowadzone zostało w czterech specjalistycznych ośrodkach leczenia astmy w Wielkiej Brytanii wśród 112 pacjentów ze zdiagnozowaną astmą umiarkowaną lub ciężką (stopień 4 lub 5 zgodnie z wytycznymi *British Thoracic Society*) leczonych wziewnymi kortykosteroidami w wysokich dawkach w skojarzeniu z LABA, LTRA lub teofiliną (stopień 4) albo doustnymi kortykosteroidami w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami i LABA (stopień 5). Chorzy zostali poddani 4-tygodniowej obserwacji, na początku i na końcu której przeprowadzono badanie jakości życia za pomocą m.in. kwestionariusza EQ-5D. Wybór tego źródła wydaje się być zasadny ze względu na odpowiednio dużą próbę oraz przeprowadzenie oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności przyjęte w modelu.

Tabela 17. Wartości użyteczności przyjęte w modelu

Stan zdrowotny	Wartość	Źródło
Brak zaostrzeń	0,89	[7]
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji	0,33	[7]
Zaostrzenie wymagające podania doustnych kortykosteroidów	0,57	[7]

W analizie przyjęto, jako użyteczność podstawową, wartość użyteczności dla stanu zdrowia z brakiem zaostrzeń, zarówno dla pacjentów leczonych, jak i tych, którzy zrezygnowali lub zostali wycofani z leczenia. Zgodnie z danymi zawartymi w prezentacji Prof. Kariny Jahnz-Różyk (*Jahnz-Różyk 2015* [6]) rzeczywistym powodem rezygnacji z terapii może być zarówno brak odpowiedzi, jak i dobra reakcja na leczenie, dlatego przyjęto, że wycofanie z leczenia nie powoduje zmiany wartości użyteczności.

Dodatkowo uwzględniono spadek użyteczności spowodowany zaostrzeniem choroby. W celu oszacowania średniej rocznej stopy zaostrzeń astmy (ang. *annual asthma exacerbation rate*) przeprowadzono metaanalizę obejmującą badania oceniające skuteczność benralizumabu (SIROCCO, CALIMA, ZONDA). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z analizą kliniczną dla punktu końcowego zaostrzenia astmy w przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy benralizumabem i mepolizumabem, stąd obliczona wartość odnosi się do obu interwencji występujących w bieżącej analizie.

Tabela 18. Zaostrzenia astmy – wyniki metaanalizy

Parametr	Średnia ważona	Przedział ufności (95% CI)
Średnia roczna stopa zaostrzeń astmy	0,620	(-0,665; 1,904)

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Na podstawie badania Lloyd 2007 [7] przyjęto, że spadek jakości życia związany z zaostrzeniem astmy trwa 4 tygodnie.

W prezentacji Jahnz-Różyk 2015 [6] odnaleziono informacje, zgodnie z którymi 53,13% pacjentów z zaostrzeniami wymaga opieki szpitalnej. Zgodnie z powyższym użyteczność przy zaostrzeniu astmy obliczono jako sumę użyteczności w stanach zaostrzenie wymagające hospitalizacji oraz zaostrzenie wymagające podania doustnych kortykosteroidów korygując wartości wyznaczające jakość życia odpowiednio o 53% oraz 47%.

Korzystając z powyższych danych oszacowano całkowity efekt zdrowotny (QALY) w modelu dla dwuletniego horyzontu czasowego (z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 3,5% w drugim roku) w następujący sposób:

$$QALY = (1 + cz_{dysk}) * (u - u_{spadek} * wsk_{zaostrz} * t) = 1,71$$

gdzie:

- cz_{dysk} – czynnik dyskontujący $(1/(1+stopa_dyskontowa)^n)$; stopa_dyskontowa = 3,5%; n=1;
- u – użyteczność dla stanu zdrowia z brakiem zaostrzeń (0,89);
- u_{spadek} – spadek użyteczności (użyteczność dla stanu z brakiem zaostrzeń (0,89) pomniejszona o średnią ważoną z wartości użyteczności dla stanów zdrowia z zaostrzeniami $(0,33 \times 0,53 + 0,57 \times 0,47)$);
- $wsk_{zaostrz}$ – średnia roczna stopa zaostrzeń astmy (0,62);
- t – czas trwania spadku jakości życia związanego z zaostrzeniem (4/52).

W oparciu o wyniki analizy klinicznej, zgodnie z przyjętą techniką analityczną, założono, że efekt zdrowotny (QALY) przyjmie taką samą wartość niezależnie od stosowanego leczenia.

1.4. Analiza progowa – zakres oszacowań

W analizie ekonomicznej, biorąc pod uwagę wyniki analizy efektywności klinicznej [8], przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją a komparatorem. Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [18] należy skalkulować cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero.

Dodatkowo, dla porównania benralizumab vs mepolizumab zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [20] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii ocenianej (produkt leczniczy Fasenra®) nad technologią opcjonalną (mepolizumab)), stąd analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Fasenra®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od współczynnika, o których mowa w punkcie 2.

Ze względu na brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy benralizumabem a mepolizumabem, w szacunkach dotyczących współczynników CUR, efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków (niezależnie od zastosowanej wartości użyteczności), zatem wyniki analizy progowej dla równości współczynników koszt/efekt,

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

będą tożsame z wynikami kalkulacji analizy progowej dla zrównania kosztów interwencji i komparatora. Mając na uwadze powyższe analizę progową ograniczono do wyznaczenia ceny zbytu netto produktu Fasenra®, dla której różnica kosztów interwencji i komparatora jest równa zero.

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe</i>			
Koszty produktu leczniczego Fasenra®		Nie dotyczy	Uwzględnienie odmiennych poziomów kosztów jednostkowych w ramach wariantów z i bez RSS.
Koszty mepolizumabu	49,45 PLN/mg substancji	Nie dotyczy	Na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [13].
Koszty podania leków w ramach programu lekowego	Tabela 8; Tabela 10	Nie dotyczy	Na podstawie Zarządzenia nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów”) [23] oraz Uchwały nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r., Załącznik IV.3.2 („Leczenie szpitalne – programy lekowe”) [19].
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	984,80 PLN	Nie dotyczy	Na podstawie Zarządzenia Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 2 („Katalog ryczałtów”) [24].
Koszty leczenia działań niepożądanych	Tabela 13; Tabela 15; Tabela 16	Nie dotyczy	Na podstawie Zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 1a („Katalog grup”) [22].
<i>Parametry kliniczne</i>			
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane	0,16%	10,88%	Na podstawie danych z badań klinicznych (wartość domyślna modelu – ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem; wartość w analizie wrażliwości – ciężkie działania niepożądane ogółem).

Analiza minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Odsetek dyskontynuacji leczenia	9,38% dla interwencji i komparatora	10,42% dla interwencji; 5,47% dla komparatora	Wartość domyślna modelu w oparciu o dane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej. Wartości w analizie wrażliwości na podstawie danych z badań klinicznych (parametr: utrata pacjentów z badania ogółem).
<i>Pozostałe parametry</i>			
Perspektywa	NFZ	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań [18].
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań [18] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy w modelu	2 lata	1 rok	Przyjęto, że zastosowany okres jest odpowiedni do odzwierciedlenia istotnych różnic w kosztach występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. W analizie wrażliwości rozważono roczny horyzont czasowy.
Korekta połowy cyklu	Nie wprowadzono	Wprowadzono	Mając na uwadze, że podanie substancji czynnych ma miejsce w pierwszym dniu cyklu modelu, w analizie podstawowej nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Przeprowadzono wariant analizy wrażliwości, w którym wprowadzono taką korektę.

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne (w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY; ang. *Quality Adjusted Life Years*) dla porównania benralizumab (produkt leczniczy Fasenna[®]) vs mepolizumab.

Wyniki zostały przedstawione dla przyjętego w analizie horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ).

Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania benralizumab (produkt leczniczy Fasenna[®]) vs mepolizumab

Parametr	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
<i>Kategoria kosztu</i>						
Koszt całkowity [PLN]	█	134 889	█	█	134 889	█
Koszt leku [PLN]	█	121 155	█	█	121 155	█
Koszt podania leku [PLN]	6 436	11 873	-5 437	6 436	11 873	-5 437
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [PLN]	1 856	1 856	0	1 856	1 856	0
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	4	4	0	4	4	0
<i>Wynik zdrowotny</i>						
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	1,71	1,71	0	1,71	1,71	0

1.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wobec przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, w ramach analizy progowej należało zastosować zapisy §5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [18], tj. w ramach analizy progowej wyznaczono taką cenę zbytu netto opakowania jednostkowego leku Fasenna[®], przy której różnica w kosztach stosowania preparatu Fasenna[®] i komparatora, dla rozważanego w analizie wskazania, jest równa zero.

Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania benralizumab (produkt leczniczy Fasenna[®]) vs mepolizumab

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Interwencja (benralizumab)	Komparator (mepolizumab)
wariant z RSS		
Koszt leczenia [PLN]	█	█
Koszt inkrementalny [PLN]	█	█
Progowa cena zbytu netto leku Fasenna [®] [PLN]	█	█
wariant bez RSS		

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasenna[®] (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Wariant analizy	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena: zbytu netto leku Fasenna [®] [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		
wariant bez RSS								
Analiza podstawowa	■	1,71	■	134 889	1,71	78 976	■	■
Alternatywne dane dotyczące dyskontynuacji leczenia (dane kliniczne)	■	1,71	■	134 011	1,71	78 462	■	■
Brak dyskontowania	■	1,74	■	136 597	1,74	78 624	■	■
Alternatywny horyzont czasowy	■	0,87	■	69 983	0,87	80 563	■	■
Korekta połowy cyklu	■	1,71	■	134 634	1,71	78 827	■	■
Alternatywny odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi	■	1,71	■	135 187	1,71	79 151	■	■

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy, generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem benralizumabu jest strategią tańszą w porównaniu do mepolizumabu w wariantcie z RSS w horyzoncie dwóch lat.

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Fasenna[®].

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Fasenna[®], skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Z uwagi na niewielką liczbę wyników wyszukiwania, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie na stronach internetowych: ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), SMDM (*Society for Medical Decision Making*), PTFE (*Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) i HAS (*Haute Autorité de Santé*). Strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej interwencji (benralizumab) i jednostki chorobowej (astma

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasentra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

ciężka), obecność oceny kosztów stosowania wnioskowanej technologii (publikacja jest analizą efektywności, użyteczności bądź minimalizacji kosztów).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych nie odnaleziono żadnej analizy oceniającej opłacalność stosowania benralizumabu.

1.9. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy:

- W modelu nie uwzględniono zgonów z powodu ciężkiej astmy, jednak parametr dyskontynuacja leczenia, obejmuje wycofanie pacjentów z leczenia z wszystkich możliwych przyczyn, w tym zgonu.
- Ze względu na różny horyzont czasowy badań włączonych do Analizy efektywności klinicznej [8] oraz brak innych wiarygodnych źródeł, w analizie przyjęto, że ciężkie działania niepożądane mają miejsce w pierwszym cyklu leczenia benralizumabem oraz mepolizumabem i związane są z kosztem ponoszonym jednorazowo.

1.10. Dyskusja i wnioski

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Fasentra® w leczeniu nieodpowiednio kontrolowanej ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych pacjentów w porównaniu z leczeniem mepolizumabem (produkt leczniczy Nucala) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów.

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty model (arkusz kalkulacyjny *Microsoft® Office Excel®*) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną, w modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z wykonaniem programu: koszty substancji, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych. W analizie nie uwzględniono kosztu BSC (ang. *Best Standard Care*) oraz kosztu leczenia zaostrzeń astmy. Analiza efektywności klinicznej wykazała brak różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie punktów końcowych związanych z zaostrzeniami i zmniejszeniem dawek doustnych GKS [8]. W kontekście zebranych dowodów (wyniki analizy klinicznej) koszty leczenia glikokortykosteroidami i leczenia zaostrzeń można zatem uznać za jednakowe w przypadku stosowania zarówno ocenianego produktu leczniczego, jak i wybranego dla niego komparatora. W związku z powyższym, nie różnicują one wielkości kosztów leczenia z udziałem analizowanych leków.

W modelu uwzględniono długość cyklu równą 4 tygodnie (28 dni). Długość cyklu uwarunkowana jest m.in. dawkowaniem mepolizumabu (podawanie raz na 4 tygodnie) oraz benralizumabu (pierwsze trzy podania co 4 tygodnie, kolejne co 8 tygodni).

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 2 lata. Założenie to oparto na zapisach wnioskowanego programu lekowego i programu dla mepolizumabu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”, określających czas leczenia w programie. Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego oraz obecnego programu dla mepolizumabu, po upływie 24 miesięcy leczenia, w każdym przypadku należy rozważyć zawieszenie leczenia na okres minimum 6 miesięcy [15, 16].

W ramach modelowania uwzględniono dyskontynuację leczenia w programie lekowym. W analizie podstawowej wykorzystano informacje pozyskane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej, publikowanych na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”. Odsetek dyskontynuacji oszacowano w oparciu o dane z pierwszych dwóch lat refundacji

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasentra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

omalizumabu. Dane te najlepiej odzwierciedlają polską praktykę kliniczną (omalizumab, podobnie jak benralizumab i mepolizumab, stosowany jest w niekontrolowanej ciężkiej astmie), obejmując rzeczywiste powody rezygnacji z leczenia przeciwciałami monoklonalnymi, takie jak bardzo dobra reakcja na leczenie, brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, działania niepożądane, rezygnacja, decyzja o chęci zajścia w ciążę, hormonoterapia przed zabiegiem *in vitro*, czy wyjazd za granicę [6], w przeciwieństwie do danych z randomizowanych prób klinicznych (z których wartości wykorzystano w ramach analizy wrażliwości).

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych dla porównania benralizumab vs mepolizumab.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Fasentra®. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych analiz farmakoekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wnioskowanej technologii medycznej w populacji wskazanej we wniosku.

Wnioski końcowe

W horyzoncie dwóch lat, w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie produktem Fasentra® [redacted]: różnica kosztów wynosi [redacted], przy całkowitym koszcie stosowania benralizumabu równym [redacted]. W wariancie bez uwzględniania RSS koszt stosowania benralizumabu wzrasta do [redacted].

Na obniżenie wydatków całkowitych ogółem związanych z leczeniem produktem Fasentra® wpływ ma częstość, a co za tym idzie koszt podań benralizumabu i mepolizumabu. W przypadku leczenia benralizumabem, z wyjątkiem trzech pierwszych podań mających miejsce co 4 tygodnie, pacjent przyjmuje lek co 8 tygodni. Mepolizumab podawany jest choremu co 4 tygodnie, a więc dwa razy częściej. Mniejsza liczba podań wpływa nie tylko na zmniejszenie wydatków. Niemal dwukrotna redukcja liczby wizyt w ośrodku prowadzącym terapię może w znaczący sposób poprawić komfort życia i poziom zadowolenia z leczenia pacjentów.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Fasenra®.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"benralizumab" [Supplementary Concept]	31
2.	benralizumab	78
3.	fasenra	1
4.	"medi-563"	6
5.	"medi 563"	6
6.	medi563	0
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	82
8.	economic OR economics OR economic OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "microsimulation" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	864 780
9.	#7 AND #8	5

Data wyszukiwania: 01.02.2018 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	benralizumab (Word variations have been searched)	63
2.	fasenra (Word variations have been searched)	0
3.	'medi-563' (Word variations have been searched)	7
4.	'medi 563' (Word variations have been searched)	11
5.	medi563 (Word variations have been searched)	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	72
7.	#6 in: Economic Evaluations and Technology Assessments	1

Data wyszukiwania: 01.02.2018 r.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasentra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD

lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	benralizuma	1
2.	fasentra	0
3.	„medi-563”	0
4.	„medi 563”	0
5.	medi563	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1
7.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmaco-economic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	23 699
8.	#6 AND #7	0

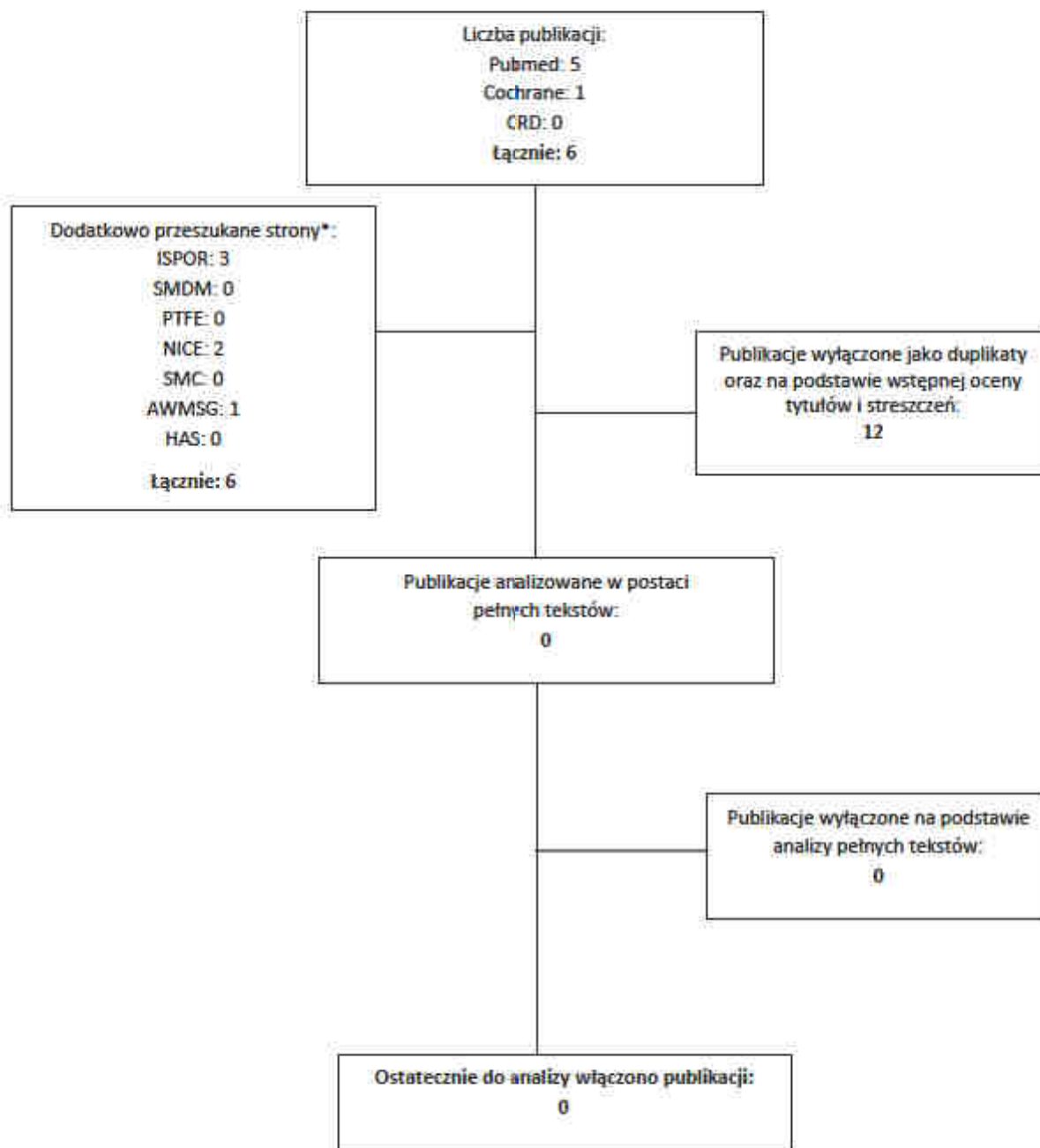
Data wyszukiwania: 01.02.2018 r.

Przeprowadzone zostało także wyszukiwanie na stronach internetowych: ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), SMDM (*Society for Medical Decision Making*), PTFE (*Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) oraz HAS (*Haute Autorité de Santé*).

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



*Ze względu na niewielką liczbę wyników wyszukiwania przeszukano również strony ISPOR, SMDM, PTFE, NICE, SMC, AWMSG i HAS.

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Fasentra® 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Nucala® 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
4. Einarson TR, Bereza BG, Nielsen TA, Hemels ME. Utilities for asthma and COPD according to category of severity: a comprehensive literature review. *J Med Econ* 2015; 18(7): 550-563.
5. Jahnz-Różyk K. Ekonomia astmy w Polsce – analiza problemu. 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance: Kraków, 15-16.12.2014 r.
6. Jahnz-Różyk K. Jak działają programy lekowe – modelowy program dla Polski. Wojskowy Instytut Medyczny, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej. Warszawa, 18 listopada 2015.
7. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*. 2007; 16(1): 22-27.
8. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Fasentra® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. Instytut Arcana, Kraków 2018 [materiały niepublikowane].
9. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376: 2448 – 2458.
10. Nucala® (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza ekonomiczna (AE). Wersja 1.0, Kraków 2016.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 10 listopada 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej*, Warszawa, dnia 12 grudnia 2017 r. Poz 2295.
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej*, Warszawa, dnia 16 marca 2016 r. Poz 357.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018.
14. Ock M, Jo MW, Gong YH, Lee HJ, Sim CS. Estimating the severity distribution of disease in South Korea using EQ-5D-3L: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2016; 16(1):234.
15. Program lekowy „Leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.
16. Projekt programu lekowego dla terapii benralizumabem „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)”.
17. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej; <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/ciezka-astma-alergiczna-protokoły,8.html> (data dostępu: 2018-02-16).
18. 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.
19. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r., Załącznik IV.3.2 („Leczenie szpitalne – programy lekowe”).
20. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową

oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

21. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fasenna® (benralizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową. Instytut Arcana, Kraków 2018 [materiały niepublikowane].
22. Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Załącznik nr 1a („Katalog grup”).
23. Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe”).
24. Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 2 („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych – wyniki metaanalizy proporcji dla benralizumabu	13
Tabela 2. Dyskontynuacja leczenia na podstawie programu lekowego dla omalizumabu	14
Tabela 3. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki metaanalizy proporcji dla benralizumabu	14
Tabela 4. Utrata pacjentów z badania ogółem – wyniki analizy pośredniej (mepolizumab vs benralizumab)	14
Tabela 5. Utrata pacjentów z badania ogółem (benralizumab, mepolizumab)	14
Tabela 6. Wyznaczenie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Fasenna®	15
Tabela 7. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Nucala (mepolizumab)	16
Tabela 8. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych	16
Tabela 9. Liczba świadczeń wykonanych w ramach podania leków w programie lekowym	17
Tabela 10. Koszt podania leków w programie lekowym	17
Tabela 11. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym dla mepolizumabu a projektem programu lekowego dla benralizumabu	17
Tabela 12. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programów lekowych	18
Tabela 13. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych	18
Tabela 14. Podział pacjentów ze względu na wiek (subpopulacje <65 r.ż. i ≥65 r.ż.)	19
Tabela 15. Koszt jednostkowy leczenia działań niepożądanych	19
Tabela 16. Całkowite koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych na jednego pacjenta	19
Tabela 17. Wartości użyteczności przyjęte w modelu	20
Tabela 18. Zaostrzenia astmy – wyniki metaanalizy	20
Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	22
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania benralizumab (produkt leczniczy Fasenna®) vs mepolizumab	24
Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania benralizumab (produkt leczniczy Fasenna®) vs mepolizumab	24
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania benralizumab vs mepolizumab	25
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	29
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i>	29
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i>	30

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	31
--	----