

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

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

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 maja 2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	14
2.3 Perspektywa analizy.....	17
2.4 Horyzont czasowy	17
3 Populacja docelowa.....	18
3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	18
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	23
3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	24
3.2 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	24
3.2.1 Scenariusz istniejący.....	24
3.2.2 Scenariusz nowy	28
4 Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego	30
5 Analiza kosztów	31
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu (analiza podstawowa)	34
7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	36
8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	37
8.1 Wariant podstawowy.....	38
8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	38
8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	41
8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	44
8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	44
8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	49

8.3	Analiza wrażliwości	53
8.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	56
8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	58
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	60
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	61
11	Dyskusja i ograniczenia	62
12	Wnioski końcowe	63
13	Załączniki.....	64
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	64
13.2	Przegląd danych epidemiologicznych.....	64
13.2.1	Chorobowość astmy w Polsce.....	64
13.2.2	Udział astmy ciężkiej (niekontrolowanej, trudnej do leczenia) w populacji chorych z astmą	69
13.2.3	Odsetek chorych z astmą alergiczną.....	75
13.2.4	Odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1 500 IU/ml	77
13.2.5	Odsetek chorych z eozynofilią.....	79
13.3	Oszacowanie maksymalnego potencjału rynkowego dla tezepelumabu.....	83
13.4	Określenie poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne	89
13.5	Dane i prognozy GUS.....	90
	Spis Tabel	90
	Spis Wykresów	93
	Piśmiennictwo	94

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)

RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab) 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (APD Tezspire 2023).

Metodyka

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

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie będzie podlegał finansowaniu ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą,

niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w rozważanym stanie klinicznym pozostaną: omalizumab (w podgrupie chorych z ciężką astmą alergiczną IgE zależną), mepolizumab i benralizumab (w podgrupie chorych z ciężką astmą eozynofilową), dupilumab (w podgrupie chorych z ciężką astmą z zapaleniem typu 2) oraz standardowe leczenie astmy (SoC) bez zastosowania terapii biologicznych (w populacji niespełniającej kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu B.44);

- **nowym**, odzwierciedlającym hipotetyczną sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego TEZSPIRE™ we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym. Objęcie refundacją nowej cząsteczki w programie leczenia ciężkiej astmy spowoduje zmianę dotychczasowej struktury rynku wynikającą z częściowego zastępowania aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych (SoC; omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) przez wnioskowaną interwencję (leczenie tezepelumabem).

W analizie przyjęto horyzont pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji produktu TEZSPIRE™ we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1 stycznia 2024 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2024-2025.

Biorąc pod uwagę zakres wskazań rejestracyjnych leku TEZSPIRE™ oraz odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, jako populację docelową dla tezepelumabu przyjęto chorych na astmę ciężką niekontrolowaną. W jej obrębie można wyróżnić dwie subpopulacje pacjentów ze względu na obecność cech fenotypowych astmy i poziom biomarkerów:

- spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnionych w nim leków biologicznych;
- bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych, a więc grupę o silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej.

Liczebność podgrupy chorych aktualnie spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego ustalono na podstawie rzeczywistej liczby chorych leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2017-2021 stosując metodę ekstrapolacji liniowej funkcji trendu.

Drugą subpopulację pacjentów kwalifikujących się do terapii tezepelumabem stanowili chorzy na ciężką astmę bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych. W celu oszacowania liczebności tej podgrupy pacjentów w pierwszym kroku oszacowano łączną liczbę chorych na astmę niekontrolowaną ciężką w Polsce, a następnie liczebność pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego. Różnica między tymi populacjami odpowiada populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44.

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z danych sprawozdawczych NFZ dotyczących liczby chorych leczonych w ramach programu lekowego B.44 oraz z danych epidemiologicznych zidentyfikowanych w ramach niesystematycznego przeglądu literatury i zasobów Internetu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), równoległe w dwóch wariantach – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS dla leku TEZSPIRE™. Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy, odstąpiono od przedstawienia obliczeń z perspektywy wspólnej w niniejszym dokumencie.

Ceny jednostkowe produktu TEZSPIRE™ (urzędową i efektywną) przyjęto przyjętą zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją. W analizie uwzględniono koszty leczenia w programie lekowym (koszty leków biologicznych, podania leków, diagnostyki i monitorowania w programie) oraz koszty ponoszone poza programem (SoC, doustne GKS, koszty zaostrzeń astmy, koszty przewlekłego stosowania OCS, koszty stanów zdrowotnych).

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

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych,

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ ze środków publicznych.

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

BIA – wariant podstawowy

Liczebność populacji docelowej

Prognozowana liczba chorych z ciężką postacią astmy spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnionych w nim leków biologicznych będzie wynosić [REDACTED] osób oraz [REDACTED] pacjentów w drugim roku refundacji.

Natomiast liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44. z uwzględnieniem dotychczasowego rzeczywistego poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne wyniesie [REDACTED] oraz [REDACTED] chorych, w pierwszym dwóch latach refundacji.

Zgodnie z przyjętymi prognozami zastępowania technologii opcjonalnych przez wnioskowaną technologię, roczna liczba pacjentów leczonych tezepelumabem w wariantcie podstawowym wynosi kolejno [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2).

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu TEZSPIRE™ we wskazaniu

leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [REDACTED].

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™ we wnioskowanym programie, wynosi [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz [REDACTED] w scenariuszu istniejącym.

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu TEZSPIRE™ we wskazaniu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED]. Całkowity koszt refundacji leku TEZSPIRE™ oszacowano na [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] zł w drugim roku refundacji.

BIA – warianty skrajne

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku TEZSPIRE™ wyniosą:

- w wariantcie minimalnym: [REDACTED] zł (rok 1) i [REDACTED] zł (rok 2);
- w wariantcie maksymalnym: [REDACTED] zł (rok 1) i [REDACTED] zł (rok 2).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku TEZSPIRE™ wyniosą:

- w wariancie minimalnym: ██████████ zł (rok 1) i ██████████ zł (rok 2);
- w wariancie maksymalnym: ██████████ zł (rok 1) ██████████ zł (rok 2).

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Dwuletni wpływ na budżet kształtował się w zakresie od ██████████ zł z uwzględnieniem RSS i od ██████████ zł bez uwzględnienia RSS.

Największy wpływ na wydatki inkrementalne w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej miało założenie dotyczące poziomu zastępowania strategii SoC przez tezepelumab (zmiana względem wariantu podstawowego od -28% do +34% z uwzględnieniem RSS i od -20% do +24% bez uwzględnienia RSS).

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym, wiązałyby się z umiarkowanym zwiększeniem

wydatków płatnika publicznego (o ok. ██████████ zł rocznie), przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności tezepelumabu względem leczenia standardowego astmy (AKL *Tezspire 2023*).

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

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku TEZSPIRE™ (tezepelumab, tezepelumab-ekko) stosowanego w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym.

Analiza została wykonana na zlecenie AstraZeneca, w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”. Szczegółowe zapisy programu przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD TEZSPIRE™ 2023*).

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

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania tezepelumabu zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (*APD TEZSPIRE™ 2023*); prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla każdego roku horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanej populacji docelowej) oraz nowym (stan po wprowadzeniu tezepelumabu do programu lekowego);

- wyznaczenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych w rozważanej populacji docelowej;
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów leczenia w populacji docelowej dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego;
- wyznaczenie wpływu na budżet wprowadzenia wnioskowanej technologii, tj. zmiany wydatków w scenariuszu nowym względem scenariusza istniejącego.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności poszukiwano danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej. W przypadku braku takich danych lub ich niskiej jakości korzystano z danych pochodzących z odnalezionych w wyniku niesystematycznego przeglądu literatury opracowań światowych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej dla tezepelumabu. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*);
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019. W załączonym arkuszu obliczeniowym wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie, dla zachowania przejrzystości prezentacji wyników i założeń, przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

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

Scenariusz istniejący stanowi przedłużenie na horyzont analizy aktualnego stanu, w którym we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie będzie podlegać finansowaniu we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w rozważanym stanie klinicznym pozostaną: omalizumab (w podgrupie chorych z ciężką astmą alergiczną IgE zależną), mepolizumab i benralizumab (w podgrupie chorych z ciężką astmą eozynofilową), dupilumab (w podgrupie chorych z ciężką astmą z zapaleniem typu 2) oraz standardowe leczenie astmy (SoC) bez zastosowania terapii biologicznych (w populacji nie spełniającej kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu B.44);

Scenariusz nowy odpowiada hipotetycznej sytuacji, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego TEZSPIRE™ będzie podlegać finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym. Objęcie refundacją nowej cząsteczki w programie leczenia ciężkiej astmy spowoduje zmianę dotychczasowej struktury rynku wynikającą z częściowego zastępowania aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych (SoC; omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) przez wnioskowaną interwencję (leczenie tezepelumabem).

2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Na chwilę obecną produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie jest finansowany systemowo ze środków publicznych (MZ 20/04/2023).

Propozycja Wnioskodawcy zakłada objęcie refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J82)” w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

lecniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Pełne zapisy proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD TEZSPIRE™ 2022).

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

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

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ w terapii ciężkiej astmy oskrzelowej.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	tezepelumab
Dawka	210 mg
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Zawartość opakowania jednostkowego	1 ampułko-strzykawka a 1,91 ml a 210 mg (110 mg/ml mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa ³⁾	[REDACTED]
Grupa limitowa	Nowa odrębna grupa limitowa
Uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej:	Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 20/04/2023), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (tj. zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 1 Ustawy, do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności). Ponadto po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

2.3 Perspektywa analizy

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

Oceniana interwencja będzie stosowana w ramach programu lekowego, w związku z czym nie będzie wymagać współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Wydatki ponoszone przez pacjentów obejmują przede wszystkim dopłatę do leków refundowanych (glikokortykosteroidy doustne i wziewne oraz inne leki kontrolujące przebieg choroby). W związku z tym, że koszty świadczeniobiorców są znikome w stosunku do kosztów terapii biologicznych oraz są stosowane w każdej ze strategii opcjonalnych, prezentację wyników analizy ograniczono do perspektywy płatnika publicznego – NFZ (PPP). Wyniki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) oraz perspektywy świadczeniobiorców są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

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

2.4 Horyzont czasowy

W niniejszej analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku TEZSPIRE™ w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty rozszerzenia programu lekowego z zastosowaniem tezepelumabu w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia wnioskowanych zmian ustalono początek 2024 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r.

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24

miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOT-MIT 2016). Określenie przedziału czasowego koniecznego do osiągnięcia docelowego rozpowszechnienia tezepelumabu w populacji docelowej jest obarczone dużą niepewnością. Ze względu na dynamikę zmian sytuacji na rynku farmakoterapii przeprowadzenie analizy w dłuższym okresie wiązałoby się jednak z niską wiarygodnością wyników. W związku z powyższym, przyjęty horyzont 2-letni można uznać za uzasadniony.

3 Populacja docelowa

3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu TEZSPIRE™, populację docelową dla tezepelumabu w warunkach polskich stanowią dorośli pacjenci i młodzież w wieku 12 lat i więcej z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym, niezależnie od fenotypu i obecności biomarkerów astmy alergicznej lub eozynofilowej/Th2-zależnej.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia tezepelumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego obejmują:

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

Kryteria dotyczące ciężkości i braku kontroli astmy oraz wymaganego leczenia standardowego są spójne z kryteriami włączenia dla innych leków biologicznych uwzględnianych już w obowiązującym programie lekowym B.44, jedyna różnica polega na braku definicji cech fenotypowych i obecności biomarkerów. Kryteria populacji docelowej odpowiadają zakresowi wskazań rejestracyjnych dla leku TEZSPIRE™, precyzują jedynie definicję astmy ciężkiej niekontrolowanej zgodnie z zapisami obecnego programu lekowego.

Biorąc pod uwagę obecne wskazania refundacyjne leków biologicznych w programie leczenia ciężkiej astmy (zał. B.44 do *MZ 20/04/2023*), w obrębie populacji docelowej można wyróżnić dwie grupy chorych:

- spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego B.44, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnionych w nim leków biologicznych;
- bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych, a więc grupę o silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej (w której jedyną terapię opcjonalną stanowi SoC).

Oszacowanie epidemiologiczne maksymalnego potencjału rynkowego dla tezepelumabu – łącznie oraz w podziale ze względu na spełnienie kryteriów obecnego programu lekowego (B.44) przedstawiono szczegółowo w załączniku 13.3; podsumowanie oszacowania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Maksymalny potencjał rynkowy dla tezepelumabu – zestawienie zbiorcze.

Kryterium	2022 r.	2023 r.	2024 r. (1 rok refundacji)	2025 r. (2 rok refundacji)
Maksymalny potencjał rynkowy dla tezepelumabu, w tym:	54 332	54 243	54 154	54 064
pacjenci spełniający kryteria obecnego programu B.44	48 191	48 105	48 019	47 933

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Kryterium	2022 r.	2023 r.	2024 r. (1 rok refundacji)	2025 r. (2 rok refundacji)
pacjenci niespełniający kryteriów obecnego programu B.44	6 141	6 137	6 134	6 131

Powyższe liczebności reprezentują maksymalny potencjał rynkowy, podczas gdy w oszacowaniu populacji docelowej należy uwzględnić rzeczywistą penetrację rynku przez leki biologiczne. W związku z powyższym, oszacowanie liczebności pierwszej z dwóch wyróżnionych grup chorych, tj. populacji chorych spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego, wykonano w oparciu o rzeczywistą liczbę leczonych pacjentów w ramach programu lekowego B.44. Historyczne dane dotyczące liczby pacjentów otrzymujących leki biologiczne w ramach programu lekowego B.44 zaczerpnięto z portalu Statystyki NFZ dostępnego na stronach Funduszu (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>), jak również z załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (UR NFZ 8/2023).

Początkowo w ramach programu lekowego B.44 leczeni byli wyłącznie chorzy na ciężką astmę alergiczną (substancja czynna omalizumab), a od 2017 roku kryteria kwalifikacyjne zostały poszerzone o chorych na ciężką astmę eozynofilową (wprowadzenie refundacji mepolizumabu). Z tego względu jako punkt wyjściowy dla prognozy liczebności populacji chorych leczonych w ramach programu lekowego B.44 przyjęto 2017 rok. Populację docelową dla omalizumabu stanowią chorzy w wieku od 6 lat, natomiast do leczenia tezepelumabem kwalifikowani są chorzy wieku od 12 lat – dlatego od ogólnej liczby chorych leczonych w ramach programu lekowego odliczono subpopulację chorych w wieku 6-11 lat otrzymujących omalizumab. Udział pacjentów w wieku 6-11 lat w populacji chorych otrzymujących omalizumab w ramach programu lekowego (■) oszacowano jako iloczyn średniego udziału pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 r.ż.) w liczbie leczonych omalizumabem w latach 2017-2021 (3,7%) oraz udziału dzieci w wieku 6-11 lat w liczbie osób poniżej 18 r.ż. otrzymujących omalizumab w warunkach rzeczywistej praktyki (34,8%; Zaytseva 2021). Wyznaczoną w oparciu o powyższe, rzeczywistą liczbę chorych w wieku od 12 lat, leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2017-2021, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba chorych (≥ 12 lat) leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2017-2021 (Statystyki NFZ).

	Dane rzeczywiste					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba leczonych w programie B.44	493	752	1 045	1 385	1 821	2 479

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Liczby leczonych w programie ekstrapolowano następnie na kolejne lata przy pomocy najlepiej dopasowanego trendu liniowego ($R^2=0,97$). W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną na lata obejmującą horyzont analizy tj. 2024-2025 liczbę chorych, którzy będą leczeni w programie lekowym B.44.

Tabela 4. Prognozowana liczba chorych (≥ 12 lat) leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2024-2025.

	Prognoza	
	2024	2025
Liczebność	■	■

Prognozowana liczba chorych z ciężką postacią astmy spełniających aktualne kryteria włączenia do programu lekowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji dla już uwzględnionych w nim leków biologicznych będzie wynosić w 2024 roku ■ osób oraz w 2025 roku – ■ pacjentów.

Drugą subpopulację pacjentów kwalifikujących się do terapii tezepelumabem stanowią chorzy na ciężką astmę bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniający kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych. W celu oszacowania liczebności tej podgrupy pacjentów w pierwszym kroku oszacowano łączną liczbę chorych na astmę niekontrolowaną ciężką w Polsce, a następnie liczebność pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego. Różnica między tymi populacjami odpowiada populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44.

Szczegółowy sposób oszacowania liczebności chorych na ciężką astmę bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych przedstawiono w rozdziale 13.3 (str. 83). Wykorzystując zidentyfikowane w ramach niesymetrycznego przeglądu (Rozdział 13.1, str. 64) dane epidemiologiczne oszacowano liczebność chorych:

- w szerokiej populacji chorych na ciężką niekontrolowaną astmę zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku TEZSPIRE™, co przedstawia Tabela 49
- w populacji chorych na astmę spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego w ramach aktualnie obowiązującego programu B.44. co przedstawia Tabela 50.

W poniższej tabeli podsumowano oszacowanie maksymalnego potencjału: populacji na niekontrolowaną, ciężką astmę (12+ lat), nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach obecnego programu B.44 na lata 2024-2025.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 5. Liczba chorych na niekontrolowaną, ciężką astmę (12+ lat), nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach obecnego programu B.44.

Populacja	2024 r.	2025 r.
Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44.	■	■

Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44. w 2024 roku wyniesie ■ osób, a w 2025 roku będzie równa – ■ chorych. Liczebność ta reprezentuje maksymalny potencjał do zastosowania tezepelumabu poza kryteriami obecnego programu lekowego, tj. maksymalną liczbę pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem tezepelumabem w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne, bez uwzględnienia ograniczeń w stosowaniu leków biologicznych. Jednocześnie, historyczne dane dotyczące rzeczywistej liczby leczonych w programie B.44 w odniesieniu do maksymalnego potencjału (oszacowania epidemiologicznego) wskazują, że w praktyce penetracja rynku przez terapie biologiczne utrzymuje się na niskim poziomie (ok. 5%), co może być spowodowane niepełną diagnostyką, niską dostępnością do leczenia w mniejszych ośrodkach i innymi ograniczeniami systemowymi. W związku z powyższym, liczebność populacji docelowej dla ocenianej interwencji z uwzględnieniem realnej penetracji rynku przez terapie biologiczne oszacowano na podstawie rzeczywistej liczby pacjentów włączanych obecnie do programu lekowego. Określenie przybliżonego poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne możliwe było poprzez zestawienie liczebności maksymalnej populacji chorych na ciężką astmę spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego z rzeczywistą liczbą chorych otrzymujących leczenie w programie lekowym – zostało to przedstawione w Rozdziale 13.4 (str. 83). Rzeczywisty udział penetracji rynku przez leki biologiczne wyniósł ■% w latach 2019-2022 (patrz: Tabela 52). W wariantcie podstawowym założono, że obecny poziom penetracji rynku (■%) przez tezepelumab w populacji nie kwalifikującej się do obecnego programu będzie osiągnięty w czwartym roku refundacji i będzie wzrastał stopniowo zgodnie z historycznym udziałem terapii biologicznych we wcześniejszych latach, tj. wyniesie kolejno ■% w pierwszym oraz ■% w drugim roku refundacji Tezspire (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44. – uwzględnienie prognozowanego rzeczywistego udziału tezepelumabu w rynku.

Populacja	2024 r.	2025 r.
Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44.	■	■
Rzeczywisty udział chorych leczonych, którzy otrzymają tezepelumab	■	■

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Populacja	2024 r.	2025 r.
Rzeczywista liczba chorych, którzy otrzymają tezepelumab	■	■

Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44. z uwzględnieniem dotychczasowego rzeczywistego poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne wyniesie w 2024 roku ■ chorych, a w 2025 roku będzie równa ■ chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie łącznej liczebności populacji docelowej dla leku TEZSPIRE™.

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej dla leku TEZSPIRE™ .

Populacja	2024 r.	2025 r.
Refundacja tezepelumabu wyłącznie w ramach obecnych wskazań refundacyjnych programu B.44 (ciężka astma eozynofilowa/Th2/alergiczna)	■	■
Refundacja tezepelumabu wyłącznie poza obecnymi wskazaniami refundacyjnymi programu B.44	■	■
łączna liczebność populacji docelowej	■	■

łączna liczebność populacji docelowej dla leku TEZSPIRE™ wynosi ■ i ■ chorych, odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, lek TEZSPIRE™ jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. (ChPL TEZSPIRE™ 2022).

Wykorzystując schemat oszacowania maksymalnego potencjału rynkowego dla tezepelumabu przedstawiony w Rozdziale 13.3, szacowana roczna liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię, wynosi 54 tys. w 2023 r. (zob. Tabela 8).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Odsetek	2023 r.	Źródło
Populacja dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą			
Ludność Polski (dorośli)	-	31 115 693	<i>GUS + prognoza własna</i>
Liczba dorosłych chorych na astmę	4,6%	1 430 176	<i>NFZ 2020</i>
Liczba dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą	3,7%	52 916	<i>GINA 2020</i>
Populacja młodzieży (12-17 lat) chorych z ciężką niekontrolowaną astmą			
Ludność Polski (młodzież w wieku 12-17 lat)	-	2 364 444	<i>GUS + prognoza własna</i>
Liczba chorych na astmę (12-17 lat)	8,09%	191 342	<i>NFZ 2020, dane GUS</i>
Liczba chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą (12-17 lat)	0,69%	1 326	<i>NFZ 2020, GINA 2022, Zaytseva 2021, Statystyki NFZ</i>
Populacja łączna chorych z ciężką niekontrolowaną astmą			
Liczba chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą		54 243	

Należy zaznaczyć, że przedstawiona liczebność nie uwzględnia rzeczywistego, niskiego poziomu penetracji rynku przez terapie biologiczne.

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

Produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (MZ 20/04/2023). Ze względu na brak systemowej refundacji oraz wysoki koszt terapii dla świadczeniobiorców można przyjąć, że produkt leczniczy TEZSPIRE™ nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych leczonych z jego wykorzystaniem jest równa 0).

3.2 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

3.2.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym, strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w rozważanej populacji dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów są:

- omalizumab – w populacji chorych ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną, z całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

- mepolizumab oraz benralizumab – w populacji chorych ≥ 18 lat z ciężką astmą eozynofilową z poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl dla pacjentów, u których konieczne było leczenie podtrzymujące wysokim dawkami GKS systemowych,
- dupilumab – w populacji chorych ≥ 12 lat z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 i poziomem eozynofilii ≥ 150 komórek/ μl i całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30 -1500 IU/ml oraz w populacji chorych ≥ 18 lat z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 i poziomem eozynofilii ≥ 350 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl dla pacjentów, u których konieczne było leczenie podtrzymujące wysokim dawkami GKS systemowych;
- SoC – u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, niekwalifikujących się do leczenia w obecnym programie lekowym B.44.

W poniższej tabeli przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia, dotyczące liczby pacjentów w programie B.44. w podziale na substancje czynne i ogółem w 2022 r (UR NFZ 8/2023). Ponieważ populację docelową dla omalizumabu stanowią chorzy wieku od 6 lat, a tezepelumab jest wskazany do stosowania u chorych w wieku od 12 lat, w poniższej tabeli nie uwzględniono chorych otrzymujących omalizumab w wieku 6-11 lat. Dodatkowo uwzględniono korektę [REDACTED], oszacowanie na podstawie liczby chorych leczonych w programie lekowym B.44 w 2021 roku (Statystyki NFZ).

Tabela 9. Udziały leków biologicznych w programie lekowym B.44 w 2022 r.

Substancja czynna	Liczba pacjentów (12+ lat)		Udziały
	łącznie w 2022 r.	po korekcie o % pacjentów stosujących >1 lek	
Omalizumab	679	[REDACTED]	[REDACTED]
Mepolizumab	874	[REDACTED]	[REDACTED]
Benralizumab	920	[REDACTED]	[REDACTED]
Dupilumab	25	[REDACTED]	[REDACTED]
łącznie	2 498	[REDACTED]	[REDACTED]

Ze względu na niedawne wprowadzenie do programu lekowego, dane sprawozdawcze NFZ obejmowały jedynie pierwsze miesiące obecności dupilumabu w programie. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego chorzy otrzymujący dupilumab będą to w większości pacjenci spełniający kryteria programu do leczenia omalizumabem albo mepolizumabem/benralizumabem (AWA Dupixent 2021). W analizie założono, że dupilumab będzie przejmował proporcjonalnie udziały pozostałych leków biologicznych i w drugim roku horyzontu analizy osiągnie stabilny udział [REDACTED]% (co jest uzasadnione zbliżonymi kosztami dupilumabu

względem innych terapii biologicznych oraz porównywalnymi udziałami leków biologicznych przed wprowadzeniem refundacji dupilumabu). Założono przy tym, że udział dupilumabu będzie wzrastał liniowo, począwszy od 0% w II półroczu 2022 r. (na podst. liczby nowych pacjentów w programie; UR NFZ 8/2023) do 10% w 2025 r.

Zgodnie z założeniem braku refundacji produktu TEZSPIRE™ w scenariuszu istniejącym, udział tezepelumabu w tym scenariuszu wynosi 0%. W wariancie podstawowym przyjęto, że udziały substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego będą stałe w przyjętym horyzoncie czasowym.

Tabela 10. Udziały leków biologicznych w scenariuszu istniejącym.

Substancja czynna	Udziały	
	Rok 1	Rok 2
Tezepelumab	0%	0%
Omalizumab	100%	100%
Mepolizumab	100%	100%
Benralizumab	100%	100%
Dupilumab	100%	100%

Znając udziały leków biologicznych w pierwszym i drugim roku przyjętego horyzontu czasowego oraz liczebności populacji docelowej oszacowano liczebności chorych otrzymujących poszczególne leki biologiczne w ramach programu lekowego B.44.

Tabela 11. Liczba pacjentów otrzymujących leki biologiczne scenariuszu istniejącym.

Substancja czynna	Udziały	
	Rok 1	Rok 2
Tezepelumab	0%	0%
Omalizumab	100%	100%
Mepolizumab	100%	100%
Benralizumab	100%	100%
Dupilumab	100%	100%

Ponieważ w przypadku części leków biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego B.44 występują różnice w dawkowaniu w pierwszym roku i kolejnych latach terapii należało wyróżnić pacjentów którzy rozpoczynają leczenie w danym roku oraz pacjentów kontynuujących terapię. Udział nowych pacjentów włączanych do programu lekowego przyjęto na poziomie średniego udziału nowych chorych włączanych do programu lekowego B.44 w 2021 roku – 31% (Statystyki NFZ). Ze względu na krótki

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

horyzont czasowy analizy (2 lata), w modelu nie uwzględniano zakończenia leczenia w programie, co jest uzasadnione faktem, że według danych ze *Statystyk NFZ* średni czas leczenia pacjenta w programie lekowym B.44 znacząco przekracza okres 2 lat.

Tabela 12. Liczba pacjentów otrzymujących leki biologiczne scenariuszu istniejącym – z uwzględnieniem pacjentów nowych i kontynuujących.

Substancja czynna	Liczba pacjentów nowych		Liczba pacjentów kontynuujących		Łączna liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Tezepelumab	0	0	0	0	0	0
Omalizumab	■	■	■	■	■	■
Mepolizumab	■	■	■	■	■	■
Benralizumab	■	■	■	■	■	■
Dupilumab	■	■	■	■	■	■

W subpopulacji pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, niekwalifikujących się do leczenia w aktualnym programie lekowym, jedyną strategią opcjonalną stanowi standardowe leczenie astmy (SoC) bez zastosowania leków biologicznych. Zgodnie z przyjętym poziomem penetracji rynku przez tezepelumab w tej grupie chorych (■% i ■%, zob. Rozdział 3.1), liczba leczonych SoC w scenariuszu istniejącym (u których zostanie zastosowany tezepelumab w scenariuszu nowym) wyniesie ■ pacjentów (Rok 1) i ■ pacjentów (Rok 2).

Tabela 13. Liczba pacjentów otrzymujących SoC w scenariuszu istniejącym – z uwzględnieniem pacjentów nowych i kontynuujących.

Substancja czynna	Liczba pacjentów nowych		Liczba pacjentów kontynuujących		Łączna liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SoC	■	■	■	■	■	■

Zestawienie zbiorcze liczby pacjentów stosujących poszczególne technologie opcjonalne w scenariuszu aktualnym przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Substancja czynna	Liczba pacjentów nowych		Liczba pacjentów kontynuujących		Łączna liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Tezepelumab	0	0	0	0	0	0
Omalizumab	■	■	■	■	■	■
Mepolizumab	■	■	■	■	■	■

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Substancja czynna	Liczba pacjentów nowych		Liczba pacjentów kontynuujących		Łączna liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Benralizumab	■	■	■	■	■	■
Dupilumab	■	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■	■

3.2.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™ spowoduje częściowe zastąpienie aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych (leczenie standardowe, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) przez wnioskowaną interwencję (tezepelumab). Oszacowana liczebność populacji docelowej (zob. Tabela 7) określa maksymalną liczbę pacjentów, którzy mogliby zostać objęci leczeniem tezepelumabem w ramach programu lekowego.

Prognozowany odsetek i liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymają tezepelumabem zamiast innych leków biologicznych z programu B.44 w kolejnych latach, oszacowano w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę. Zgodnie z tymi prognozami, lek TEZSPIRE™ zastąpi w pierwszych dwóch latach refundacji:

- % pacjentów rozpoczynających leczenie omalizumabem w programie;
- % pacjentów rozpoczynających leczenie mepolizumabem w programie;
- % pacjentów rozpoczynających leczenie benralizumabem w programie;
- % pacjentów rozpoczynających leczenie dupilumabem w programie.

Prognozowane liczby pacjentów przejmowanych od innych leków biologicznych przez tezepelumab, oszacowane w oparciu o strukturę rynku w scenariuszu istniejącym (zob. Rozdział 3.2.1, Tabela 14) oraz prognozowany poziom zastępowania leków biologicznych przez ocenianą technologię, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Liczba pacjentów odbieranych lekami biologicznymi przez tezepelumab w scenariuszu nowym.

Substancja czynna	Liczba nowych pacjentów w scenariuszu aktualnym		Poziom zastąpienia nowych pacjentów przez TEZSPIRE	Liczba pacjentów odbieranych lekami biologicznymi przez tezepelumab	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1 / Rok 2	Rok 1	Rok 2
Pacjenci nowowłączani do programu					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Substancja czynna	Liczba nowych pacjentów w scenariuszu aktualnym		Poziom zastąpienia nowych pacjentów przez TEZSPIRE	Liczba pacjentów odbieranych lekiem biologicznym przez tezepelumab	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1 / Rok 2	Rok 1	Rok 2
Omalizumab	■	■	■	■	■
Mepolizumab	■	■	■	■	■
Benralizumab	■	■	■	■	■
Dupilumab	■	■	■	■	■

W drugiej z rozważanych subpopulacji tj., pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, niekwalifikujących się do leczenia w obecnym programie lekowym, jedyną strategią opcjonalną wobec tezepelumabu będzie leczenie standardowe bez zastosowania leków biologicznych (SoC). W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej (zob. Tabela 7w Rozdziale 3.1) prognozowano, że z uwzględnieniem dotychczasowego rzeczywistego poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne liczba pacjentów, u których tezepelumab zastąpi SoC, wyniesie ■ chorych w pierwszym i ■ pacjentów w drugim roku refundacji. Są to chorzy którzy w scenariusz aktualnym otrzymują leczenie standardowe, a w przypadku dostępności tezepelumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego będą otrzymywali leczenie tezepelumabem.

Tabela 16. Liczba pacjentów odbieranych terapii SoC przez tezepelumab w scenariuszu nowym.

Substancja czynna	Liczba chorych otrzymujących SoC w scenariuszu istniejącym		Udział zastąpień tezepelumabem	Liczba pacjentów odbieranych SoC przez tezepelumab	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1 / Rok 2	Rok 1	Rok 2
SoC	■	■	■	■	■

Zestawienie zbiorcze liczby pacjentów stosujących poszczególne technologie opcjonalne w scenariuszu nowym przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Substancja czynna	Liczba pacjentów nowych		Liczba pacjentów kontynuujących		Łączna liczba pacjentów	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Tezepelumab	■	■	■	■	■	■
Omalizumab	■	■	■	■	■	■
Mepolizumab	■	■	■	■	■	■
Benralizumab	■	■	■	■	■	■
Dupilumab	■	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■	■

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

4 Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego

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

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

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy. Modyfikacje liczebności populacji docelowej przyjęte w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 18

Tabela 18. Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie
Liczebność populacji programu lekowego B.44	-20%	+20%	Założenie własne. W wariantach skrajnych wzięto pod uwagę, że rzeczywista liczebność programu lekowego B.44 w latach horyzontu czasowego może różnić się od prognozowanej. Wynika to z obserwowanego w przeszłości dużego wpływu wielu czynników (np. dostępność terapii w ramach PL B.44, pandemia COVID-19) na liczbę pacjentów leczonych w programie.
Udział leczonych pacjentów w PL B.44 w stosunku do potencjału rynkowego	-20%	+20%	

Zestawienie liczebności populacji docelowej oraz populacji leczonej tezepelumabem w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 19).

Tabela 19. Liczebność populacji docelowej dla produktu TEZSPIRE™ – zestawienie zbiorcze (wariant podstawowy i warianty skrajne).

Wariant	Liczebność populacji docelowej		Liczba leczonych tezepelumabem w scenariuszu nowym	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■

5 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne leczenia ciężkiej astmy:

- w programie lekowym
- w ramach leczenia standardowego (SoC).

W analizie kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty lekowe (tezepelumab, mepolizumab, omalizumabu, benralizumab, dupilumab);
- koszty świadczeń w programie lekowym tj. podanie leków diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie;
- koszty farmakoterapii w czasie leczenia standardowego (SoC);
- koszt farmakoterapii w czasie przyjmowania OCS;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem OCS;
- koszt leczenia zaostrzeń astmy;
- koszty związane ze stanem zdrowia kontrolowana astma;
- koszty związane ze stanem zdrowia niekontrolowana astma.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy tj. perspektywie płatnika publicznego. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (*MZ 20/04/2023*), ceny leków biologicznych zaczerpnięto z przetargów na ich zakup opublikowanych na <https://platformazakupowa.pl> oraz raportu refundacyjnego NFZ. W ramach analizy kosztów wykorzystano również udostępnione przez Wnioskodawcę opracowanie danych NFZ dotyczącego oceny zużycia zasobów medycznych i kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą oskrzelową w Polsce (*HTA Consulting 2020*).

Koszty wykorzystane w analizie wpływu na budżet są spójne z równoległe wykonaną analizą ekonomiczną (*AE TEZSPIRE™ 2023*). W szczególności:

- koszty leczenia w ramach programu lekowego (koszty leków biologicznych, podania leków w programie, diagnostyki i monitorowania w programie) są zgodne z analizą minimalizacji kosztów i analizą kosztów użyteczności

- koszty leków i świadczeń ponoszonych poza programem lekowym w trakcie leczenia tezepelumabem wyznaczono w oparciu o modelowane w CUA koszty pierwszoroczne (dla pacjentów nowowłączonych) i drugoroczne (dla pacjentów kontynuujących leczenie), przeliczone na osobolata leczenia tezepelumabem; w związku z założeniem braku różnic w skuteczności tezepelumabu i innych leków biologicznych, koszty leczenia poza programem lekowym dla strategii omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu i dupilumabu przyjęto jak w ramieniu tezepelumabu
- koszty leków i świadczeń dla leczenia standardowego wyznaczono w oparciu o koszty pierwszo- i drugoroczne modelowane w CUA dla strategii SoC.

W poniżej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia przyjętych w analizie wpływu na budżet płatnika.

Tabela 20. Podsumowanie analizy kosztów (AE TEZSPIRE™ 2023).

Kategoria kosztów	Średni roczny koszt	
	1 rok leczenia	2 rok leczenia
Tezepelumab		
Tezepelumab bez RSS	████████	████████
Tezepelumab z RSS	████████	████████
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	8 508,99 zł	8 508,99 zł
Farmakoterapia- SoC	1 030,23 zł	1 030,23 zł
Farmakoterapia- OCS	20,65 zł	2,73 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	39,00 zł	7,20 zł
Zaostrzenia astmy	695,40 zł	394,62 zł
Stany zdrowotne- kontrolowana astma	732,23 zł	947,31 zł
Stany zdrowotne- niekontrolowana astma	1 453,25 zł	1 061,89 zł
łącznie bez RSS	████████	████████
łącznie z RSS	████████	████████
Omalizumab		
Omalizumab	58 861,52 zł	58 861,52 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	9 729,51 zł	9 729,51 zł
Farmakoterapia- SoC	1 030,23 zł	1 030,23 zł
Farmakoterapia- OCS	20,65 zł	2,73 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	39,00 zł	7,20 zł
Zaostrzenia astmy	695,40 zł	394,62 zł
Stany zdrowotne- kontrolowana astma	732,23 zł	947,31 zł

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Kategoria kosztów	Średni roczny koszt	
	1 rok leczenia	2 rok leczenia
Stany zdrowotne- niekontrolowana astma	1 453,25 zł	1 061,89 zł
łącznie	72 561,79 zł	72 035,00 zł
Mepolizumab		
Mepolizumab	37 063,91 zł	37 063,91 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	8 508,99 zł	8 508,99 zł
Farmakoterapia- SoC	1 030,23 zł	1 030,23 zł
Farmakoterapia- OCS	20,65 zł	2,73 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	39,00 zł	7,20 zł
Zaostrzenia astmy	695,40 zł	394,62 zł
Stany zdrowotne- kontrolowana astma	732,23 zł	947,31 zł
Stany zdrowotne- niekontrolowana astma	1 453,25 zł	1 061,89 zł
łącznie	49 543,66 zł	49 016,87 zł
Benralizumab		
Benralizumab	57 290,37 zł	46 548,43 zł
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	5 747,64 zł	4 919,24 zł
Farmakoterapia- SoC	1 030,23 zł	1 030,23 zł
Farmakoterapia- OCS	20,65 zł	2,73 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	39,00 zł	7,20 zł
Zaostrzenia astmy	695,40 zł	394,62 zł
Stany zdrowotne- kontrolowana astma	732,23 zł	947,31 zł
Stany zdrowotne- niekontrolowana astma	1 453,25 zł	1 061,89 zł
łącznie	67 008,77 zł	54 911,63 zł
Dupilumab		
Dupilumab	■	■
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	15 688,50 zł	15 688,50 zł
Farmakoterapia- SoC	1 030,23 zł	1 030,23 zł
Farmakoterapia- OCS	20,65 zł	2,73 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	39,00 zł	7,20 zł
Zaostrzenia astmy	695,40 zł	394,62 zł
Stany zdrowotne- kontrolowana astma	732,23 zł	947,31 zł
Stany zdrowotne- niekontrolowana astma	1 453,25 zł	1 061,89 zł
łącznie	■	■
Leczenie standardowe		
Farmakoterapia- SoC	1 030,23 zł	6,01 zł

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Kategoria kosztów	Średni roczny koszt	
	1 rok leczenia	2 rok leczenia
Farmakoterapia- OCS	21,74 zł	6,01 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	41,22 zł	15,72 zł
Zaostrzenia astmy	2 400,32 zł	2 216,31 zł
Stany zdrowotne- kontrolowana astma	542,68 zł	657,28 zł
Stany zdrowotne- niekontrolowana astma	1 573,73 zł	1 341,99 zł
łącznie	5 609,92 zł	4 243,32 zł

6 Podsumowanie danych wejściowych modelu (analiza podstawowa)

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Struktura rynku		
Łączna liczebność populacji docelowej	Rok 1: ■■■ pacjentów Rok 2: ■■■ pacjentów	Oszacowanie własne w oparciu o dane epidemiologiczne oraz o rzeczywiste dane sprawozdawcze NFZ (Rozdział 3.1)
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym	Parametr tabelaryczny	Zob. Tabela 14 (Rozdział 3.2.1)
Poziom zastępowania innych leków biologicznych przez tezepelumab	Rok 1, Rok 2: <ul style="list-style-type: none"> ■% nowych pacjentów od omalizumabu; ■% nowych pacjentów od mepolizumabu; ■% nowych pacjentów od benralizumabu; ■% nowych pacjentów od dupilumabu 	Na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę (Rozdział 3.2.2)
Poziom zastępowania SoC przez tezepelumab	<ul style="list-style-type: none"> ■ nowych pacjentów od SoC (Rok 1); ■ nowych pacjentów od SoC (Rok 2) 	Na podstawie oszacowania populacji i założeń własnych (Rozdział 3.1, Rozdział 3.2.2)
Liczba chorych otrzymujących lek TEZSPIRE™ w scenariuszu nowym	Rok 1: Nowi: ■■■ Kontynuujący: 0	Na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę (Rozdział 3.2.2)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	Rok 2: Nowi: ■■■ Kontynuujący: ■■■	
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto za opakowanie TEZSPIRE™ (210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	■■■■ zł	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Efektywna cena opakowanie TEZSPIRE™ (210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) z uwzględnieniem proponowanego RSS	■■■■ zł	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt za miligram substancji (leczenie biologiczne)	Mepolizumab: 28,51 zł/mg Omalizumab: 8,86 zł/mg Benralizumab: 238,71 zł/mg Dupilumab (300 mg): 5,97 zł/mg Dupilumab (200 mg): 7,69 zł/mg	DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023, https://platformazakupowa.pl/ Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Dawkowanie leku TEZSPIRE™	Wstrzyknięcie podskórne 210 mg w odstępach co 4 tygodnie	ChPL TEZSPIRE™
Zużycie omalizumabu	511,2 mg/4 tyg.	Jahnz-Różyk 2018, Jahnz-Różyk 2015a
Zużycie mepolizumabu	100 mg/4 tyg.	MZ 20/04/2023, ChPL Nucala
Zużycie benralizumabu	30 mg/ 4 tyg. - dla pierwszych trzech podań, a następnie 30 mg/8 tyg.	MZ 20/04/2023, ChPL Fasenna
Zużycie dupilumabu	Dawka początkowa: 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie 300 mg / 2 tyg. lub Dawka początkowa: 200 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie 200 mg / 2 tyg.	ChPL Dupixent
Udział pacjentów stosujących dupilumab w dawce 200 mg	23%	Rabe 2022, Denton 2021
Koszt podania leków biologicznych w programie lekowym	552,27 zł	NFZ 69/2023/DGL, UR NFZ 8/2023; ; AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	1 329,48 zł	NFZ 69/2023/DGL; ; AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Roczny koszt ICS+LABA	ICS+LABA: 961,93 zł	Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt jednostkowy OCS (prednizon)	0,0457 zł/mg	MZ 20/04/2023, UR NFZ 8/2023

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
		Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym	434,50 zł	NFZ 125/2022/DSM Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt wizyty specjalistycznej: W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu” (kod: 5.30.00.0000011)	67,76 zł	NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt wizyty specjalistycznej: W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu” (kod: 5.30.00.0000012)	115,50 zł	NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt porady lekarza POZ	51,88 zł	EY 2017, NFZ 3/2023/DSOZ, UR NFZ 8/2023 Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt hospitalizacji	5 036,80 zł/pobyt	https://statystyki.nfz.gov.pl/ , AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022 Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Zużycie zasobów związane z zaostrzeniem choroby	Parametr tabelaryczny	Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszt zdarzeń niepożądanych	Parametr tabelaryczny	Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Koszty stanów zdrowia: astma kontrolowana, astma niekontrolowana	Parametr tabelaryczny	Opis założeń AE TEZSPIRE™ 2023 (Rozdział 5)
Metodyka		
Technologie opcjonalne	Omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab Standardowe postępowanie medyczne (SoC)	Aktualne wytyczne kliniczne i praktyka kliniczna (PTA/PTChP 2020, GINA 2022, ERS/ATS 2020). Szczegółowy dobór komparatorów przedstawiono APD TEZSPIRE™ 2023.
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika	AOTMiT 2016 (Rozdział 2.3)
Horyzont czasowy	2 lata – okres od 1 stycznia 2024 do 31 grudnia 2025	AOTMiT 2016 (Rozdział 2.4)

7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

W związku z brakiem refundacji ze środków publicznych tezepelumabu, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego TEZSPIRE™ we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu analogicznej do przedstawionej w ramach scenariusza aktualnego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej oszacowanej na 2023 rok, równej [REDACTED] pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiano aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 22. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (oszacowanie na 2023 r.)

Kategoria kosztów	2023 r
Leki biologiczne, w tym:	[REDACTED]
Tezepelumab	[REDACTED]
Omalizumab	[REDACTED]
Mepolizumab	[REDACTED]
Benralizumab	[REDACTED]
Dupilumab	[REDACTED]
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	[REDACTED]
Farmakoterapia - SoC	[REDACTED]
Farmakoterapia - OCS	[REDACTED]
AEs związane ze stosowaniem OCS	[REDACTED]
Zaostrzenia astmy	[REDACTED]
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	[REDACTED]
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]

8 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na niewielki udział kosztów ponieszone przez pacjentów w stosunku do wydatków NFZ na leczenie ciężkiej niekontrolowanej astmy, odstąpiono od przedstawienia obliczeń z perspektywy wspólnej w niniejszym dokumencie. Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy udostępniono w wersji elektronicznej modelu, stanowiącej załącznik do niniejszej analizy.

8.1 Wariant podstawowy

8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 23 przedstawia wyniki wariantu podstawowego wpływu na budżet, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant podstawowy, PPP, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite [zł]		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu TEZSPIRE™ [zł]		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	██████████	██████████

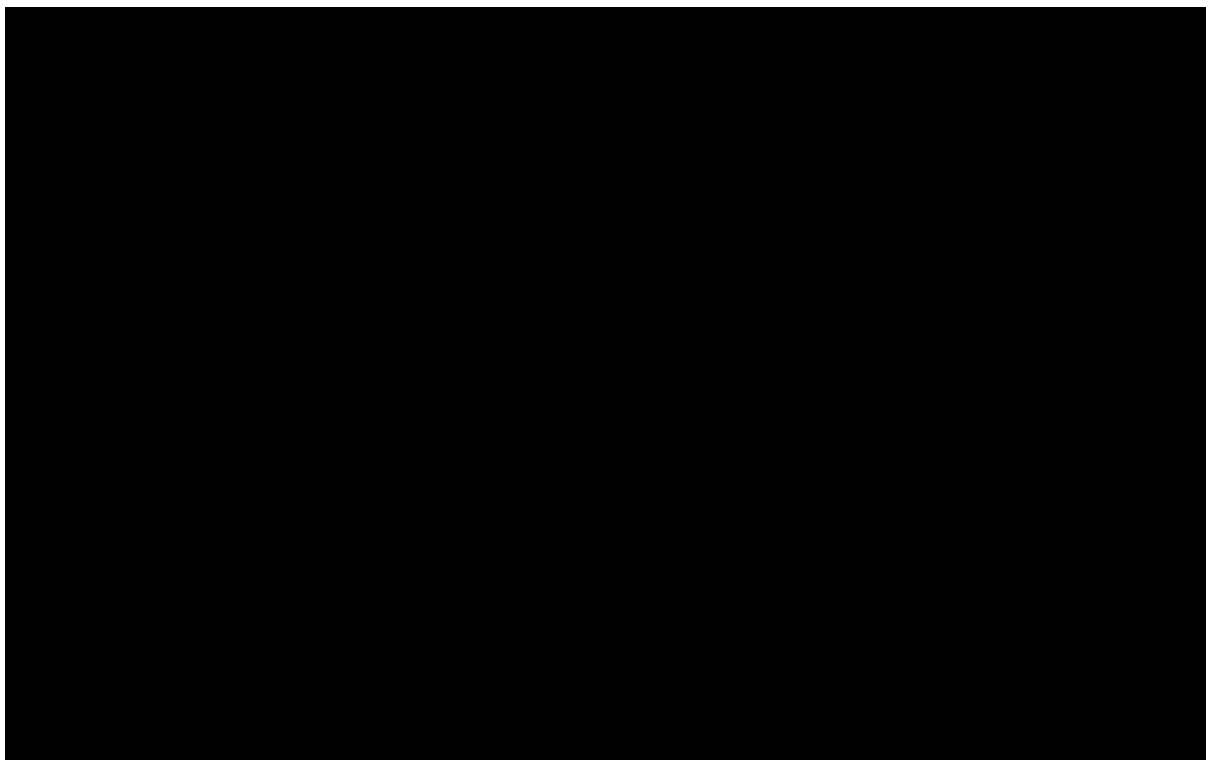
W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu TEZSPIRE™ we wskazaniu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ zł (rok 1) i ██████████ zł (rok 2). Całkowity koszt refundacji leku TEZSPIRE™ oszacowano na ██████████ zł w pierwszym oraz ██████████ mln zł w drugim roku refundacji.

Wykres 1 graficznie przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Wykres 1. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (PPP, wariant z RSS).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

Tabela 24. Szczegółowa struktura wydatków: wariant podstawowy, PPP, z uwzględnieniem RSS.

Kategorie kosztowe	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Leki biologiczne, w tym:						
Tezepelumab						
Omalizumab	40 093 497 zł	41 792 669 zł	35 121 903 zł	31 638 784 zł	-4 971 594 zł	-10 153 885 zł
Mepolizumab	32 484 569 zł	33 861 273 zł	29 463 504 zł	27 691 109 zł	-3 021 065 zł	-6 170 163 zł
Benralizumab	46 016 656 zł	47 966 853 zł	41 101 165 zł	38 849 207 zł	-4 915 491 zł	-9 117 646 zł
Dupilumab						
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	27 987 315 zł	33 179 275 zł	29 114 615 zł	35 818 334 zł	1 127 300 zł	2 639 059 zł
Farmakoterapia - SoC	3 290 464 zł	3 867 970 zł	3 290 464 zł	3 867 970 zł	0 zł	0 zł
Farmakoterapia - OCS	28 235 zł	33 165 zł	28 091 zł	32 540 zł	-144 zł	-625 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	57 666 zł	68 101 zł	57 373 zł	66 588 zł	-293 zł	-1 514 zł
Zaostrzenia astmy	1 810 573 zł	2 395 321 zł	1 585 571 zł	1 855 766 zł	-225 002 zł	-539 555 zł
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	2 768 070 zł	3 217 545 zł	2 793 086 zł	3 289 080 zł	25 016 zł	71 535 zł
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	3 830 612 zł	4 531 811 zł	3 814 712 zł	4 473 706 zł	-15 900 zł	-58 106 zł
Koszty całkowite						

Zdecydowaną większość kosztów w obu scenariuszach stanowią koszty leków biologicznych, które są również głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Koszty refundacji leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach oszacowano na [REDAKTOWANE] zł (pierwszy rok refundacji) oraz [REDAKTOWANE] zł (drugi rok refundacji).

Tabela 25 przedstawia prognozy zużycia tezepelumabu w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 25. Prognoza zużycia leku TEZSPIRE™ w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Zużycie zasobów związanych z produktem TEZSPIRE™	Rok 1	Rok 2
Liczba zrefundowanych opakowań TEZSPIRE™	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba leczonych tezepelumabem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2).

8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 23 przedstawia wyniki wariantu podstawowego wpływu na budżet, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant podstawowy, PPP, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite [zł]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu TEZSPIRE™ [zł]		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	[REDACTED]	[REDACTED]

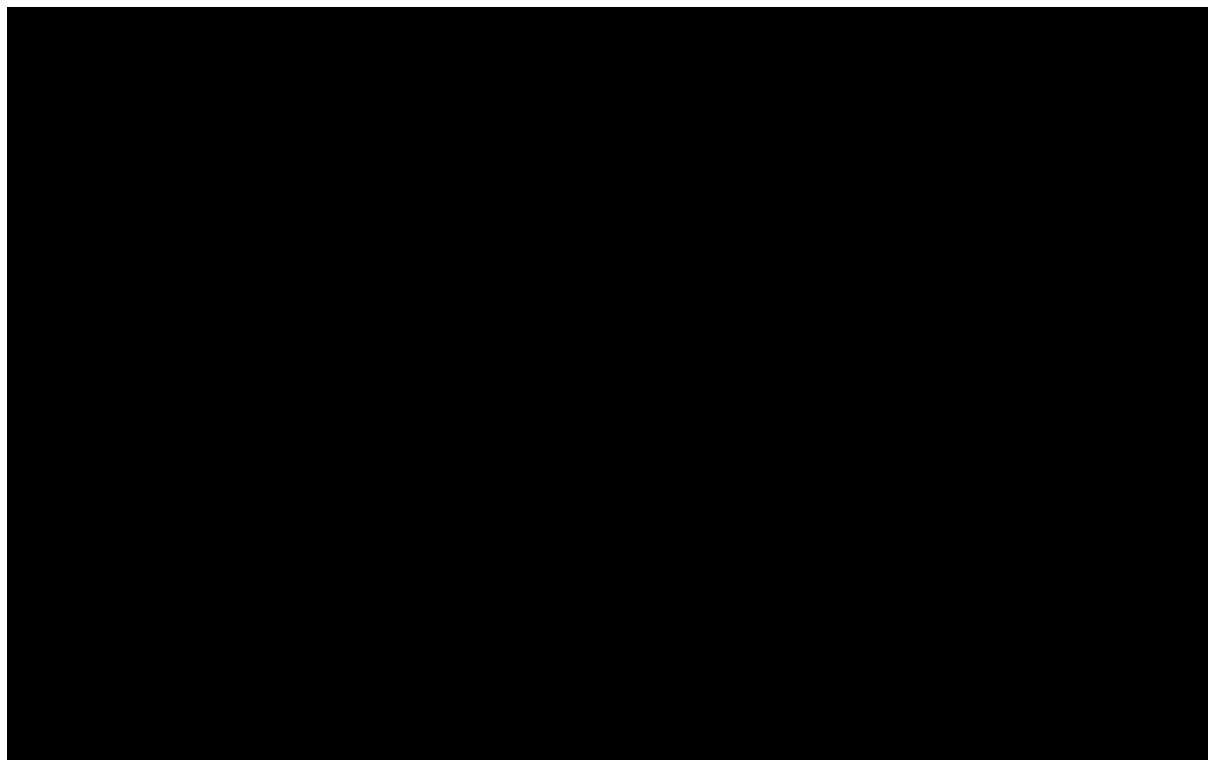
W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu TEZSPIRE™ we wskazaniu leczenia ciężkiej niekontrolowanej astmy, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] zł (rok 1) i [REDACTED] zł (rok 2). Całkowity koszt refundacji leku TEZSPIRE™ oszacowano na [REDACTED] zł w pierwszym oraz [REDACTED] zł w drugim roku refundacji.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach, przy braku uwzględnienia proponowanego RSS.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Wykres 2. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant podstawowy, PPP, bez RSS).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

Tabela 27. Szczegółowa struktura wydatków: wariant podstawowy, PPP, bez uwzględnienia RSS.

Kategorie kosztowe	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Leki biologiczne, w tym:						
Tezepelumab	0 zł	0 zł	25 485 736 zł	54 957 332 zł	25 485 736 zł	54 957 332 zł
Omalizumab	40 093 497 zł	41 792 669 zł	35 121 903 zł	31 638 784 zł	-4 971 594 zł	-10 153 885 zł
Mepolizumab	32 484 569 zł	33 861 273 zł	29 463 504 zł	27 691 109 zł	-3 021 065 zł	-6 170 163 zł
Benralizumab	46 016 656 zł	47 966 853 zł	41 101 165 zł	38 849 207 zł	-4 915 491 zł	-9 117 646 zł
Dupilumab						
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	27 987 315 zł	33 179 275 zł	29 114 615 zł	35 818 334 zł	1 127 300 zł	2 639 059 zł
Farmakoterapia - SoC	3 290 464 zł	3 867 970 zł	3 290 464 zł	3 867 970 zł	0 zł	0 zł
Farmakoterapia - OCS	28 235 zł	33 165 zł	28 091 zł	32 540 zł	-144 zł	-625 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	57 666 zł	68 101 zł	57 373 zł	66 588 zł	-293 zł	-1 514 zł
Zaostrzenia astmy	1 810 573 zł	2 395 321 zł	1 585 571 zł	1 855 766 zł	-225 002 zł	-539 555 zł
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	2 768 070 zł	3 217 545 zł	2 793 086 zł	3 289 080 zł	25 016 zł	71 535 zł
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	3 830 612 zł	4 531 811 zł	3 814 712 zł	4 473 706 zł	-15 900 zł	-58 106 zł
Koszty całkowite						

Zdecydowaną większość kosztów w obu scenariuszach stanowią koszty leków biologicznych, które są również głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Całkowity koszt refundacji leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach oszacowano na [REDAKTOWANE] zł (pierwszy rok refundacji) oraz [REDAKTOWANE] zł (drugi rok refundacji).

8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

W ramach wariantów skrajnych analizy manipulowano założeniami dotyczącymi udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach jej refundacji. Szczegółowo założenia wariantów skrajnych omówiono w Rozdziale 4.

8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej podsumowano wyniki wariantu minimalnego, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

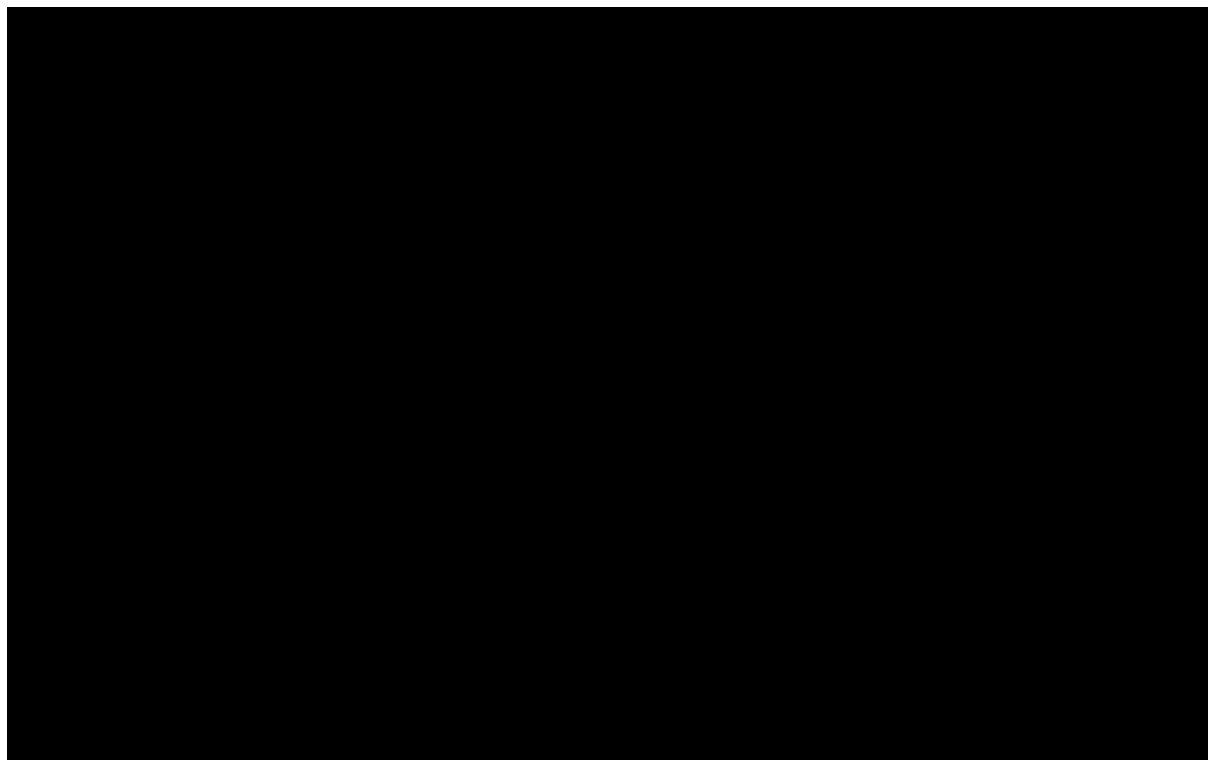
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant minimalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite [zł]		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu TEZSPIRE™ [zł]		
Scenariusz istniejący	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	██████████	██████████

W ramach wariantu minimalnego z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę RSS, koszty całkowite w scenariuszu nowym ulegają niewielkiemu spadkowi względem wariantu podstawowego. Ma to wpływ na wysokość wydatków inkrementalnych, które w ramach tego wariantu wynoszą ██████████ zł w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku refundacji.

Na wykresie poniżej przedstawiono graficznie oszacowane wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach, przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

Wykres 3. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant minimalny, PPP, z RSS).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

Tabela 29. Szczegółowa struktura wydatków: wariant minimalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.

Kategorie kosztowe	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Leki biologiczne, w tym:						
Tezepelumab						
Omalizumab	32 074 797 zł	33 434 135 zł	28 097 522 zł	25 311 027 zł	-3 977 275 zł	-8 123 108 zł
Mepolizumab	25 987 655 zł	27 089 018 zł	23 570 803 zł	22 152 887 zł	-2 416 852 zł	-4 936 131 zł
Benralizumab	36 813 325 zł	38 373 482 zł	32 880 932 zł	31 079 365 zł	-3 932 392 zł	-7 294 117 zł
Dupilumab						
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	22 389 852 zł	26 543 420 zł	23 291 692 zł	28 654 667 zł	901 840 zł	2 111 247 zł
Farmakoterapia - SoC	2 632 371 zł	3 094 376 zł	2 632 371 zł	3 094 376 zł	0 zł	0 zł
Farmakoterapia - OCS	22 588 zł	26 532 zł	22 473 zł	26 032 zł	-115 zł	-500 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	46 133 zł	54 481 zł	45 899 zł	53 270 zł	-234 zł	-1 211 zł
Zaostrzenia astmy	1 448 458 zł	1 916 257 zł	1 268 457 zł	1 484 613 zł	-180 002 zł	-431 644 zł
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	2 214 456 zł	2 574 036 zł	2 234 469 zł	2 631 264 zł	20 013 zł	57 228 zł
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	3 064 490 zł	3 625 449 zł	3 051 770 zł	3 578 965 zł	-12 720 zł	-46 485 zł
Koszty całkowite						

Tak jak w wariancie podstawowym analizy, większość kosztów w obu scenariuszach szacowanego wariantu minimalnego stanowią koszty leków biologicznych, które są również głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Koszty refundacji leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach oszacowano na [redacted] zł (pierwszy rok refundacji) oraz [redacted] zł (drugi rok refundacji).

W kolejnej tabeli podsumowano wyniki wariantu maksymalnego, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant maksymalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite [zł]		
Scenariusz istniejący	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy	[redacted]	[redacted]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

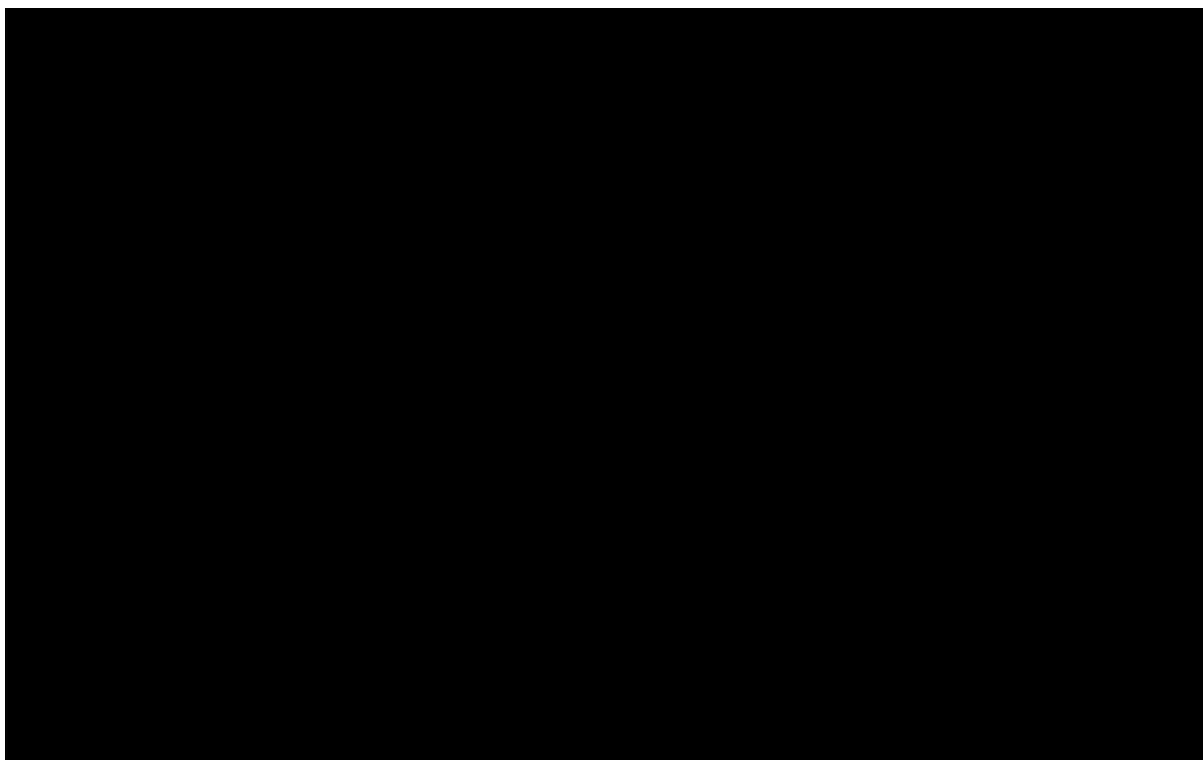
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu TEZSPIRE™ [zł]		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	████████	████████

Wydatki inkrementalne w wariancie maksymalnym uwzględniającym proponowany RSS są wyższe od wyznaczonych w analizie podstawowej, co powoduje wzrost inkrementalnych kosztów całkowitych odpowiednio do ██████ zł (rok 1) oraz ██████ zł (rok 2).

Na wykresie poniżej przedstawiono graficznie oszacowane wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach, przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

Wykres 4. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant maksymalny, PPP, z RSS).



W następnym tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 31. Szczegółowa struktura wydatków: wariant maksymalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.

Kategorie kosztowe	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Leki biologiczne, w tym:						
Tezepelumab						
Omalizumab	48 112 196 zł	50 151 203 zł	42 146 284 zł	37 966 541 zł	-5 965 912 zł	-12 184 661 zł
Mepolizumab	38 981 482 zł	40 633 527 zł	35 356 205 zł	33 229 331 zł	-3 625 278 zł	-7 404 196 zł
Benralizumab	55 219 987 zł	57 560 224 zł	49 321 398 zł	46 619 048 zł	-5 898 589 zł	-10 941 176 zł
Dupilumab						
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	33 584 779 zł	39 815 130 zł	34 937 539 zł	42 982 000 zł	1 352 760 zł	3 166 870 zł
Farmakoterapia - SoC	3 948 556 zł	4 641 564 zł	3 948 556 zł	4 641 564 zł	0 zł	0 zł
Farmakoterapia - OCS	33 883 zł	39 798 zł	33 710 zł	39 048 zł	-173 zł	-750 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	69 199 zł	81 722 zł	68 848 zł	79 905 zł	-351 zł	-1 816 zł
Zaostrzenia astmy	2 172 687 zł	2 874 385 zł	1 902 685 zł	2 226 919 zł	-270 002 zł	-647 466 zł
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	3 321 684 zł	3 861 054 zł	3 351 703 zł	3 946 896 zł	30 019 zł	85 842 zł
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	4 596 735 zł	5 438 174 zł	4 577 654 zł	5 368 447 zł	-19 080 zł	-69 727 zł
Koszty całkowite						

Tak jak w przedstawionych powyżej wariantach analizy, większa część oszacowanych kosztów w obu scenariuszach wariantu maksymalnego to koszty leków biologicznych, które są również głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Koszty refundacji leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach oszacowano na [REDAKTOWANE] zł (pierwszy rok refundacji) oraz [REDAKTOWANE] zł (drugi rok refundacji).

Tabela 25 przedstawia prognozy zużycia tezepelumabu w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 32. Prognoza zużycia leku TEZSPIRE™ w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

Zużycie zasobów związanych z produktem TEZSPIRE™	Wariant	Rok 1	Rok 2
Liczba zrefundowanych opakowań TEZSPIRE™	Minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba leczonych tezepelumabem	Minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Zużycie zasobów związanych z produktem TEZSPIRE™	Wariant	Rok 1	Rok 2
	Maksymalny	■	■

Prognozowana w wariantach skrajnych liczba zrefundowanych opakowań produktu TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi ■ (Rok 1) i ■ (Rok 2).

8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej podsumowano wyniki wariantu minimalnego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

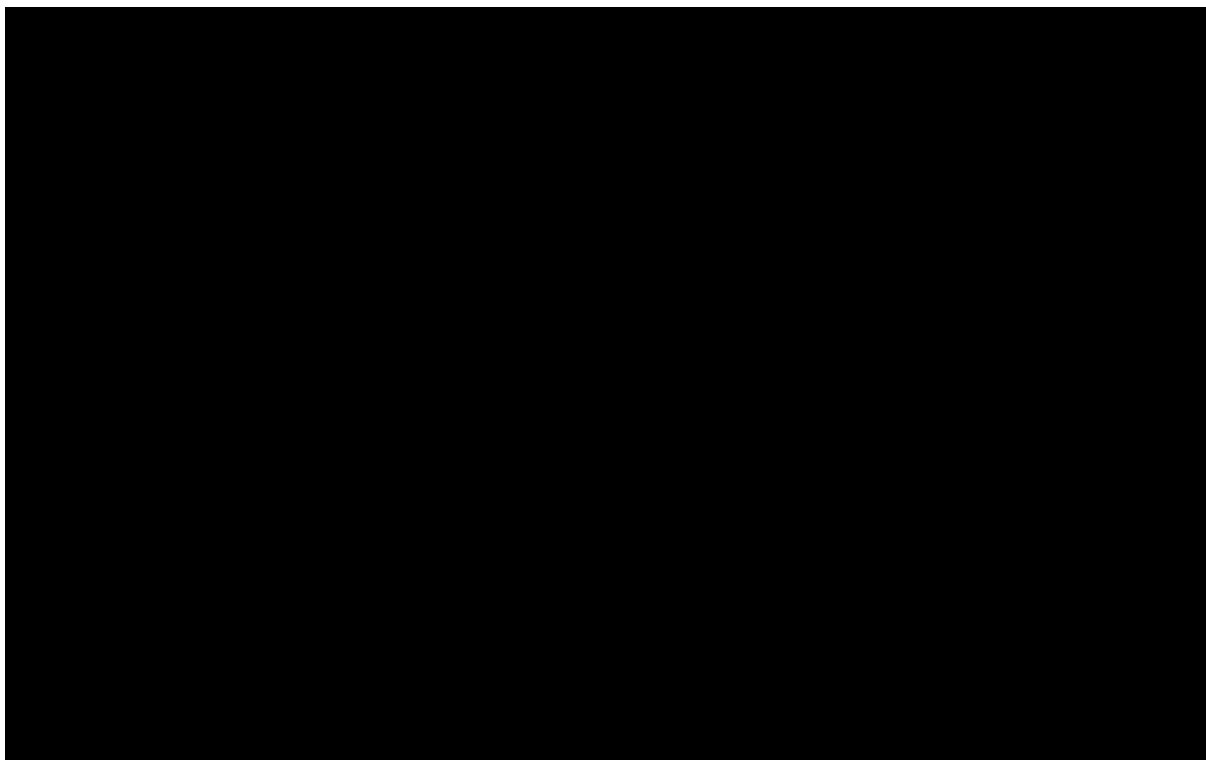
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant minimalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite [zł]		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	■	■
Wydatki na refundację produktu TEZSPIRE™ [zł]		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	■	■

W ramach wariantu minimalnego bez uwzględnienia RSS koszty całkowite w scenariuszu nowym również ulegają niewielkiemu spadkowi względem wariantu podstawowego. Ma to wpływ na wysokość wydatków inkrementalnych, które w ramach tego wariantu wynoszą ■ zł w pierwszym roku oraz ■ zł w drugim roku refundacji.

Na kolejnym wykresie przedstawiono graficznie oszacowane wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach, przy braku uwzględnienia proponowanego RSS.

Wykres 5. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant minimalny, PPP, bez RSS).



W następnym tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 34. Szczegółowa struktura wydatków: wariant minimalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.

Kategorie kosztowe	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Leki biologiczne, w tym:						
Tezepelumab						
Omalizumab	32 074 797 zł	33 434 135 zł	28 097 522 zł	25 311 027 zł	-3 977 275 zł	-8 123 108 zł
Mepolizumab	25 987 655 zł	27 089 018 zł	23 570 803 zł	22 152 887 zł	-2 416 852 zł	-4 936 131 zł
Benralizumab	36 813 325 zł	38 373 482 zł	32 880 932 zł	31 079 365 zł	-3 932 392 zł	-7 294 117 zł
Dupilumab						
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	22 389 852 zł	26 543 420 zł	23 291 692 zł	28 654 667 zł	901 840 zł	2 111 247 zł
Farmakoterapia - SoC	2 632 371 zł	3 094 376 zł	2 632 371 zł	3 094 376 zł	0 zł	0 zł
Farmakoterapia - OCS	22 588 zł	26 532 zł	22 473 zł	26 032 zł	-115 zł	-500 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	46 133 zł	54 481 zł	45 899 zł	53 270 zł	-234 zł	-1 211 zł
Zaostrzenia astmy	1 448 458 zł	1 916 257 zł	1 268 457 zł	1 484 613 zł	-180 002 zł	-431 644 zł
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	2 214 456 zł	2 574 036 zł	2 234 469 zł	2 631 264 zł	20 013 zł	57 228 zł
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	3 064 490 zł	3 625 449 zł	3 051 770 zł	3 578 965 zł	-12 720 zł	-46 485 zł
Koszty całkowite						

Tak jak w przedstawionych wyżej wariantach analizy, większa część oszacowanych kosztów w obu scenariuszach wariantu minimalnego to koszty leków biologicznych, będące również głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Koszty refundacji leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach oszacowano na 20,4 mln zł (pierwszy rok refundacji) oraz 44,0 mln zł (drugi rok refundacji).

W kolejnej tabeli podsumowano wyniki wariantu maksymalnego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant maksymalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki całkowite [zł]		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

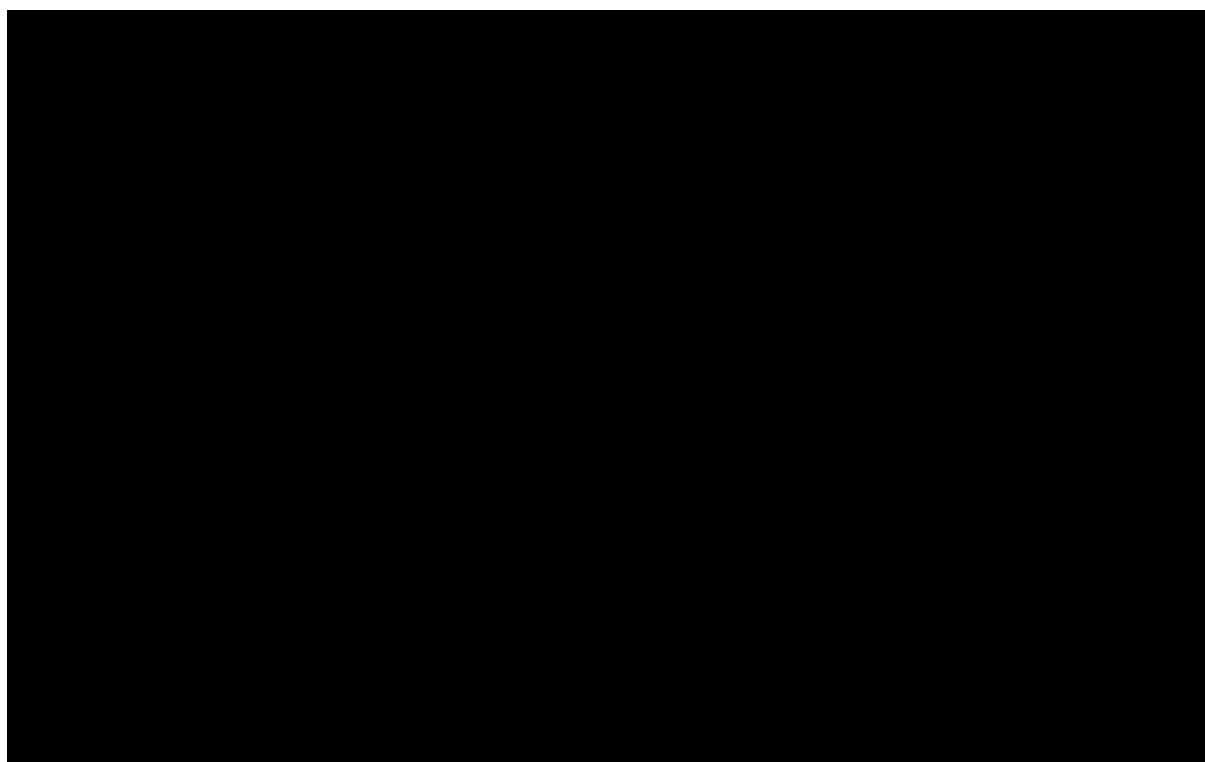
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu TEZSPIRE™ [zł]		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)	██████████	██████████

Wydatki inkrementalne w wariancie maksymalnym bez uwzględnienia proponowanego RSS także rosną w porównaniu do wyników oszacowanych w analizie podstawowej, co powoduje wzrost inkrementalnych kosztów całkowitych odpowiednio do ██████████ zł (rok 1) oraz ██████████ zł (rok 2).

Na następnym wykresie przedstawiono graficznie oszacowane wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach, przy braku uwzględnienia proponowanego RSS.

Wykres 6. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant maksymalny, PPP, bez RSS).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 36. Szczegółowa struktura wydatków: wariant maksymalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.

Kategorie kosztowe	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Leki biologiczne, w tym:						
Tezepelumab						
Omalizumab	48 112 196 zł	50 151 203 zł	42 146 284 zł	37 966 541 zł	-5 965 912 zł	-12 184 661 zł
Mepolizumab	38 981 482 zł	40 633 527 zł	35 356 205 zł	33 229 331 zł	-3 625 278 zł	-7 404 196 zł
Benralizumab	55 219 987 zł	57 560 224 zł	49 321 398 zł	46 619 048 zł	-5 898 589 zł	-10 941 176 zł
Dupilumab						
Świadczenia w programie (podanie, ryczałt)	33 584 779 zł	39 815 130 zł	34 937 539 zł	42 982 000 zł	1 352 760 zł	3 166 870 zł
Farmakoterapia - SoC	3 948 556 zł	4 641 564 zł	3 948 556 zł	4 641 564 zł	0 zł	0 zł
Farmakoterapia - OCS	33 883 zł	39 798 zł	33 710 zł	39 048 zł	-173 zł	-750 zł
AEs związane ze stosowaniem OCS	69 199 zł	81 722 zł	68 848 zł	79 905 zł	-351 zł	-1 816 zł
Zaostrzenia astmy	2 172 687 zł	2 874 385 zł	1 902 685 zł	2 226 919 zł	-270 002 zł	-647 466 zł
Stany zdrowotne - kontrolowana astma	3 321 684 zł	3 861 054 zł	3 351 703 zł	3 946 896 zł	30 019 zł	85 842 zł
Stany zdrowotne - niekontrolowana astma	4 596 735 zł	5 438 174 zł	4 577 654 zł	5 368 447 zł	-19 080 zł	-69 727 zł
Koszty całkowite						

Tak jak w przedstawionych powyżej wariantach analizy, większa część oszacowanych kosztów w obu scenariuszach wariantu maksymalnego to koszty leków biologicznych, będące głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Koszty refundacji leku TEZSPIRE™ w pierwszych dwóch latach oszacowano na [REDAKTOWANE] zł (pierwszy rok refundacji) oraz [REDAKTOWANE] zł (drugi rok refundacji).

8.3 Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku Tezspire™. Scenariusze analizy wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 37. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
I	Cena leku Tezspire™ zmniejszona o 5%	bez RSS (CZN): █████ zł	bez RSS (CZN): █████ zł z RSS (CHB): █████ zł	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
II	Cena leku Tezspire™ zwiększona o 5%	z RSS (CHB): █████ zł	bez RSS (CZN): █████ zł z RSS (CHB): █████ zł	
III	Dawkowanie omalizumabu- min	511,2 mg	438,9 mg	Minimalna wartość odnaleziona w literaturze; ze względu na niską liczebność badanej próby jak również fakt, że dane pochodziły z pojedynczego ośrodka, średnią dawkę z badania Kupryś-Lipińska 2016 przetestowano wyłącznie w ramach analizy wrażliwości
IV	Dawkowanie omalizumabu- max	511,2 mg	524,48 mg	Maksymalna wartość odnaleziona w literaturze; dane z grupy 252 chorych leczonych w programie lekowym w różnych ośrodkach w Polsce (Jahnz-Różyk 2014)
V	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	Dupilumab 200 mg- █████% Dupilumab 300 mg- █████%	Dupilumab 200 mg- █████% Dupilumab 200 mg- █████%	Ocena wpływu alternatywnego dawkowanie dupilumabu zgodnego z ChPL Dupixent na wynik analizy wpływu na budżet. Dawkowanie zgodne z ChPL Dupixent dla populacji chorych z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa
VI	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg		Dupilumab 200 mg- █████% Dupilumab 300 mg- █████%	Ocena wpływu alternatywnego dawkowanie dupilumabu na wynik analizy wpływu na budżet. Na podstawie wyników przetargu (668307) na zakup dupilumabu z przeznaczeniem na biologiczne leczenie ciężkiej astmy (B.44): <ul style="list-style-type: none"> • udział opakowań 200 mg: █████% (50 szt.) • udział opakowań 300mg: █████% (100 szt.)
VII	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	552,27 zł	146,02 zł	Założenie własne – przyjęto, że leki biologiczne są podawane w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
				związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)”
VIII	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja		657,07 zł	Założenie własne – przyjęto, że leki biologiczne są podawane w ramach świadczenia Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003)
IX	Alternatywna cena jednostkowa omalizumabu	Przetarg: • Omalizumab: 8,86 zł/mg	NFZ: • Omalizumab: 9,16 zł/mg	Ocena wpływu alternatywnej ceny jednostkowej omalizumabu na wynik analizy wpływu na budżet- przyjęto cenę z danych sprawozdawczych NFZ
X	Alternatywna cena jednostkowa mepolizumabu	NFZ: • Mepolizumab: 28,51 zł/mg	Przetarg: • Mepolizumab: 44,23 zł/mg	Ocena wpływu alternatywnej ceny jednostkowej mepolizumabu na wynik analizy wpływu na budżet- przyjęto cenę z danych sprawozdawczych NFZ
XI	Poziom zastępowania leków biologicznych- min		Poziom zastępowania leków biologicznych przez tezepelumab u nowych pacjentów: • ■% dla omalizumabu; • ■% dla mepolizumabu; • ■% dla benralizumabu; • ■% dla dupilumabu	Ocena wpływu alternatywnych udziałów terapii tezepelumabem w scenariuszu nowym na wynik analizy wpływu na budżet Przyjęto minimalny spośród wskazanych przez wnioskodawcę poziom zastępowania leków biologicznych przez Tezspire™- na poziomie ■%
XII	Poziom zastępowania leków biologicznych- max	Poziom zastępowania leków biologicznych przez tezepelumab u nowych pacjentów: • ■% dla omalizumabu; • ■% dla mepolizumabu; • ■% dla benralizumabu; • ■% dla dupilumabu	Poziom zastępowania leków biologicznych przez tezepelumab u nowych pacjentów: • ■% dla omalizumabu; • ■% dla mepolizumabu; • ■% dla benralizumabu; • ■% dla dupilumabu	Ocena wpływu alternatywnych udziałów terapii tezepelumabem w scenariuszu nowym na wynik analizy wpływu na budżet Przyjęto maksymalny spośród wskazanych przez wnioskodawcę poziom zastępowania leków biologicznych przez Tezspire™-- na poziomie ■%
XIII	Poziom zastępowania leków biologicznych- średni		Poziom zastępowania leków biologicznych przez tezepelumab u nowych pacjentów: • ■% dla omalizumabu; • ■% dla mepolizumabu; • ■% dla benralizumabu; • ■% dla dupilumabu	Ocena wpływu alternatywnych udziałów terapii tezepelumabem w scenariuszu nowym na wynik analizy wpływu na budżet Przyjęto średni spośród wskazanych przez wnioskodawcę poziom zastępowania leków biologicznych przez Tezspire™- na poziomie ■% (średnia z wartości: ■%, ■%, ■%)
XIV	Poziom zastępowania SoC- wolniejsze tempo	1. rok: ■%	1. rok: ■%	Ocena wpływu tempa zastępowania SoC przez tezepelumab na

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Nr	Wariant	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/Uzasadnienie
		2. rok: ■■■%	2. rok: ■■■%	wynik analizy wpływu na budżet – przyjęto tempo oszacowania na podstawie lat 2018-2019 r. (patrz: Tabela 52)
XV	Poziom zastępowania SoC- szybsze tempo		1. rok: ■■■% 2. rok: ■■■%	Ocena wpływu tempa zastępowania SoC przez tezepelumab na wynik analizy wpływu na budżet – przyjęto tempo oszacowania na podstawie lat 2020-2021 r. (patrz: Tabela 52)
XVI	Udział nowych pacjentów w programie B.44- min		1 rok, 2 rok: 22%	Ocena wpływu udziału nowych pacjentów rozpoczynających leczenia w ramach programu lekowego B.44 na wynik analizy wpływu na budżet – przyjęto udział nowych pacjentów na poziomie udziału nowych pacjentów otrzymujących omalizumab w 2019 roku
		1 rok, 2 rok: ■■■%		
XVII	Udział nowych pacjentów w programie B.44- max		1 rok, 2 rok: 42%	Ocena wpływu udziału nowych pacjentów rozpoczynających leczenia w ramach programu lekowego B.44 na wynik analizy wpływu na budżet – przyjęto udział nowych pacjentów na poziomie średniego udziału nowych pacjentów otrzymujących leki biologiczne w PL B.44 w 2018 roku

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP), kolejno w wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia.

8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku TEZSPIRE™.

Wariant	Wpływ na budżet- Rok 1	Wpływ na budżet- Rok 2	Refundacja Tezpire- Rok 1	Refundacja Tezpire- Rok 2
Wariant podstawowy	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
I Cena leku Tezpire™ zmniejszona o 5%	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
II Cena leku Tezpire™ zwiększona o 5%	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

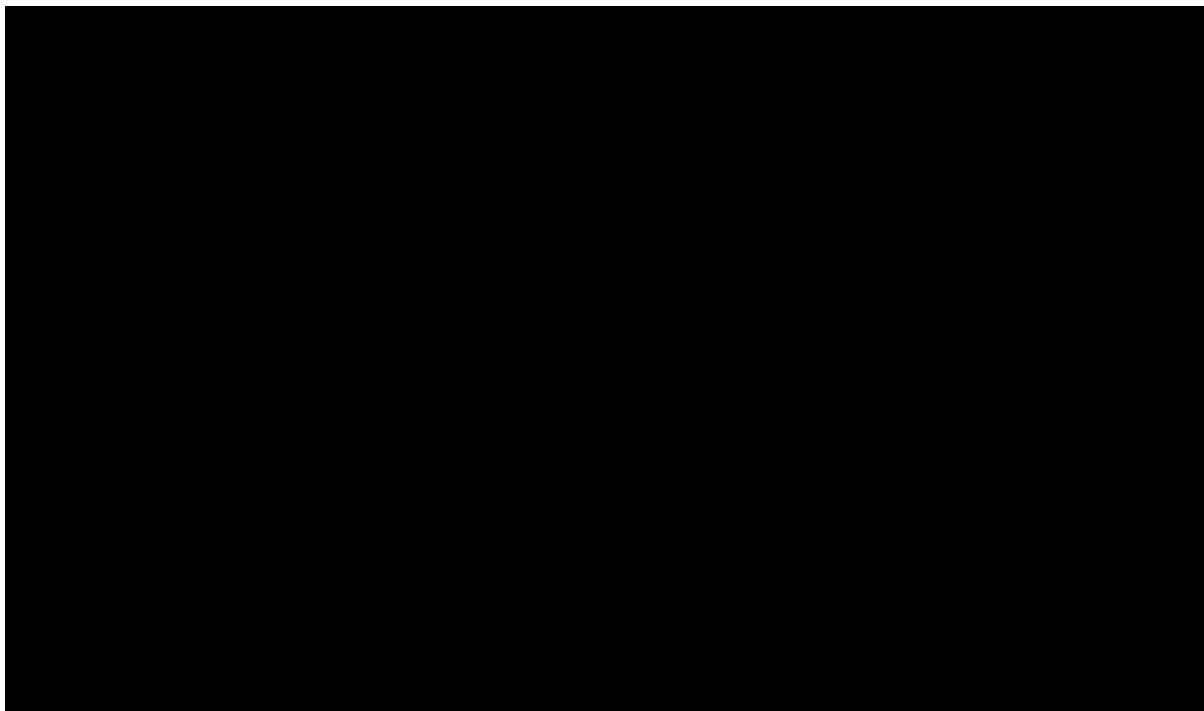
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wariant		Wpływ na budżet- Rok 1	Wpływ na budżet- Rok 2	Refundacja Tezspire- Rok 1	Refundacja Tezspire- Rok 2
III	Dawkowanie omalizumabu- min	■	■	■	■
IV	Dawkowanie omalizumabu- max	■	■	■	■
V	Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	■	■	■	■
VI	Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg	■	■	■	■
VII	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	■	■	■	■
VIII	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	■	■	■	■
IX	Alternatywna cena jednostkowa omalizumabu	■	■	■	■
X	Alternatywna cena jednostkowa mepolizumabu	■	■	■	■
XI	Poziom zastępowania leków biologicznych- min	■	■	■	■
XII	Poziom zastępowania leków biologicznych- max	■	■	■	■
XIII	Jednakowy poziom zastępowania wszystkich leków biologicznych	■	■	■	■
XIV	Poziom zastępowania SoC- wolniejsze tempo	■	■	■	■
XV	Poziom zastępowania SoC- szybsze tempo	■	■	■	■
XVI	Udział nowych pacjentów w programie B.44- min	■	■	■	■
XVII	Udział nowych pacjentów w programie B.44- max	■	■	■	■

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniającej proponowany RSS, dwuletni wpływ na budżet kształtował się w zakresie od ■ do ■ zł.

Uszeregowane rosnąco prognozy dwuletniego wpływu na budżet w poszczególnych wariantach przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Wykres tornado wyników analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.



Największy wpływ na wydatki inkrementalne w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej miało założenie dotyczące poziomu zastępowania strategii SoC przez tezepelumab (zmiana od -28% do +34% względem wariantu podstawowego).

8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku TEZSPIRE™.

Wariant	Wpływ na budżet- Rok 1	Wpływ na budżet- Rok 2	Refundacja Tezpire- Rok 1	Refundacja Tezpire- Rok 2
Wariant podstawowy				
I Cena leku Tezpire™ zmniejszona o 5%				
II Cena leku Tezpire™ zwiększona o 5%				
III Dawkowanie omalizumabu- min				
IV Dawkowanie omalizumabu- max				
V Min. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg				
VI Max. odsetek pacjentów na dupilumabie 200 mg				

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

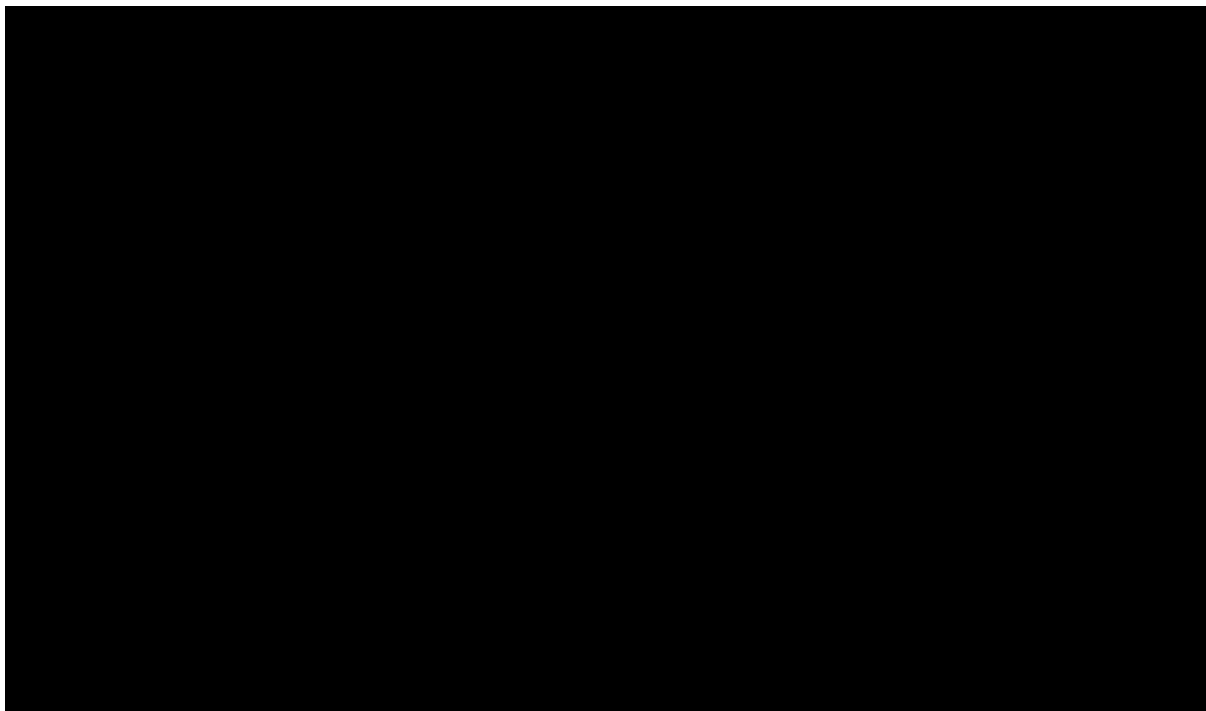
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wariant		Wpływ na budżet- Rok 1	Wpływ na budżet- Rok 2	Refundacja Tezpire- Rok 1	Refundacja Tezpire- Rok 2
VII	Koszt podania leków biologicznych- wizyta ambulatoryjna	██████████	██████████	██████████	██████████
VIII	Koszt podania leków biologicznych- hospitalizacja	██████████	██████████	██████████	██████████
IX	Alternatywna cena jednostkowa omalizumabu	██████████	██████████	██████████	██████████
X	Alternatywna cena jednostkowa mepolizumabu	██████████	██████████	██████████	██████████
XI	Poziom zastępowania leków biologicznych- min	██████████	██████████	██████████	██████████
XII	Poziom zastępowania leków biologicznych- max	██████████	██████████	██████████	██████████
XIII	Jednakowy poziom zastępowania wszystkich leków biologicznych	██████████	██████████	██████████	██████████
XIV	Poziom zastępowania SoC- wolniejsze tempo	██████████	██████████	██████████	██████████
XV	Poziom zastępowania SoC- szybsze tempo	██████████	██████████	██████████	██████████
XVI	Udział nowych pacjentów w programie B.44- min	██████████	██████████	██████████	██████████
XVII	Udział nowych pacjentów w programie B.44- max	██████████	██████████	██████████	██████████

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej - dwuletni wpływ na budżet kształtował się w zakresie od █████ do █████ zł.

Uszeregowane rosnąco prognozy dwuletniego wpływu na budżet w poszczególnych wariantach przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wykres tornado wyników analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.



Podobnie jak w analizie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 8.3.1), największy wpływ spośród analizowanych parametrów na wyniki analizy miało założenie dotyczące poziomu zastępowania strategii SoC przez tezepelumab (zmiana od -20% do +24% względem wariantu podstawowego).

9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leku TEZSPIRE™ o dodatkową populację chorych na ciężką astmę niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej zdefiniowane w opisie programu (*APD TEZSPIRE™ 2023*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

10 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego TEZSPIRE™ ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 40).

Tabela 40. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji leku TEZSPIRE™ (tezepelumab) stosowanego w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

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

Jako punkt wyjściowy dla oszacowania liczebności subpopulacji chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego przyjęto historyczne dane NFZ dotyczące liczby chorych na astmę ciężką leczonych w ramach programu lekowego B.44. Natomiast oszacowanie liczebności subpopulacji chorych bez zdefiniowanych cech fenotypowych astmy i obecności biomarkerów, nie spełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych przeprowadzono przede wszystkim w oparciu o polskie dane epidemiologiczne. Przyjmując jako punkt wyjścia chorobowość astmy w Polsce, w oszacowaniu liczebności populacji uwzględniono wszystkie istotne kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczące jednostki chorobowej, intensywności leczenia (w szczególności konieczności przewlekłego stosowania OCS) i braku kontroli choroby. Konieczność uwzględnienia wielu pochodzących z różnych źródeł parametrów epidemiologicznych może prowadzić do niepewności uzyskanych wyników, dlatego w ramach analizy wariantów skrajnych testowano minimalne i maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych odnoszących się do rzeczywistej praktyki klinicznej dla terapii biologicznych, niektóre parametry w analizie wpływu na budżet (np. tempo włączenie do programu lekowego, udziały terapii) przyjęto na podstawie historycznych danych dotyczących refundacji leków biologicznych w programie leczenia ciężkiej astmy – mepolizumabu, omalizumabu, benralizumabu i dupilumabu lub na podstawie założeń dostarczonych przez wnioskodawcę.

Obliczenia przeprowadzone w analizie wpływu na budżet wykazały, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™ wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w ramach programu leczenia chorych z ciężką niekontrolowaną astmą. Prognozowane zwiększenie wydatków jest umiarkowane (ok. █████ zł w dwuletnim horyzoncie czasowym w analizie z uwzględnieniem RSS) i wynika z faktu, że tezepelumab będzie zastępować przede wszystkim mniej kosztowną (i jednocześnie mniej skuteczną) terapię standardową.

12 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego (o ok. █████ zł rocznie) w ramach programu leczenia ciężkiej astmy, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności tezepelumabu względem leczenia standardowego astmy (AKL TEZSPIRE™ 2023).

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

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

organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych (APD TEZSPIRE™ 2023).

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	założenia i opis metodyki modelowanie oszacowanie liczebności populacji obliczenia opis wyników i wniosków końcowych korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	założenia i opis metodyki modelowanie oszacowanie liczebności populacji obliczenia opis wyników i wniosków końcowych korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	opis wyników i wniosków końcowych korekta i formatowanie tekstu

13.2 Przegląd danych epidemiologicznych

13.2.1 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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

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 41. Chorobowość astmy w populacji Polski.

Odsetek chorych z astmą	Populacja	Źródło	Uwagi
4,60% ^	Dorośli	NFZ 2020	Chorobowość rejestrowana w 2019 r. (1 444,8 tys.)
8,09%^^	Dzieci 12-17 lat	NFZ 2020	Chorobowość rejestrowana w 2019 r. wśród mężczyzn 9,7% a wśród kobiet 6,4%
4,85%^	Ogółem (dorośli i dzieci)	MPZ 2018	Chorobowość rejestrowana w 2014 r. wg Map potrzeb zdrowotnych
5,40%	Dorośli (17-80 lat)	Liebhart 2007	Wyniki badania PMSEAD, dane z lat 1998-1999; liczebność analizowanej populacji n = 12 970, astma potwierdzona przez lekarza na podstawie zgromadzonych danych medycznych
8,60%	Dzieci (3-16 lat)	Liebhart 2007	Wyniki badania PMSEAD, dane z lat 1998-1999; liczebność analizowanej populacji n = 3 268, astma potwierdzona przez lekarza na podstawie zgromadzonych danych medycznych
4,00%	Dorośli (20-44 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 9 386
4,40%	Dzieci (6-7 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 4 510
6,20%	Dzieci (13-14 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma deklarowana przez pacjentów, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 4 721
9,50% (95% CI: 8,32; 10,86)	Dorośli (20-44 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 2 133
11,40% (95% CI: 9,80; 13,30)	Dzieci (6-7 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 1 328
11,40% (95% CI: 9,27; 13,22)	Dzieci (13-14 lat)	Samoliński 2014, Sybilski 2015, Komorowski 2011	Wyniki badania ECAP, astma potwierdzona ambulatoryjnie, dane z lat 2006-2008, liczebność analizowanej populacji n = 1 321
7,30% (95% CI: 5,70; 8,90)	Dorośli (17-80 lat)	Kupryś-Lipińska 2010	Wyniki badania populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego, dane z lat 1998-2000; liczebność analizowanej populacji n = 1 057

Odsetek chorych z astmą	Populacja	Źródło	Uwagi
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>GA²LEN</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>GA²LEN</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>GA²LEN</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

[^] 4 878,3/100 000 ludności

^{^^}- oszacowanie własne na podstawie liczebności osób w Polsce w wieku 12-18 lat w 2019 r. wg *GUS 2023*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najbardziej kompletne i aktualne dane dotyczące chorobowości astmy wśród dorosłych osób w Polsce pochodzą z opracowania „NFZ o zdrowiu: Astma” (*NFZ 2020*). Na podstawie danych sprawozdawanych do Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano liczbę osób chorych na astmę w Polsce (chorobowość rejestrowaną), określoną jako liczbę pacjentów, dla których w danym roku lub poprzednich dwóch latach sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym astmy (J45, J46 wg ICD-10) i które żyły na koniec danego roku. W 2019 roku takich osób było 2,17 mln (dzieci i dorosłych), z czego dorosłych pacjentów, którzy zgodnie z ustaloną definicją chorobowości rejestrowanej zostali włączeni do grupy osób z chorobowością rejestrowaną z powodu astmy w 2019 roku było 1 444,8 tys., a pacjentów w wieku od 12 do 17 lat – 179 275 osób (*NFZ 2020*). Znaczącą grupę stanowią osoby w

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

osób oraz osób w wieku od 12 do 17 lat w Polsce w 2019 roku (dane GUS) oszacowano, że wskaźnik chorobowości astmy rejestrowanej w populacji dorosłych wynosi 4,60% (=31 433 870 / 1 444 800) a w populacji młodzieży w wieku od 12-17 lat jest równy 8,09% (= 179 275 / 2 215 331).

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

Próba *PMSEAD* była wieloośrodkowym badaniem epidemiologicznym przeprowadzonym na losowo wybranej próbie (z wielu ośrodków w Polsce, odzwierciedlających poszczególne regiony geograficzne kraju) reprezentatywnej dla całej populacji Polski. W badaniu wykorzystano 5 różnych kwestionariuszy, wypełnianych w domach respondentów przez wykwalifikowaną osobę. W ocenie uwzględniano również 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 deklarowana), natomiast w drugim etapie badania – w oparciu o wyniki badania ambulatoryjnego. Populację badania stanowili dorośli (20-44 lat) oraz dzieci (6-7 lat oraz 13-14 lat), zamieszkujący 8 dużych aglomeracji miejskich oraz 1 teren wiejski. W poddanej ocenie próbie 9 386 pacjentów dorosłych częstość występowania astmy wyniosła 4,00%, natomiast wśród dzieci odsetki chorych z astmą wyniosły 4,40% oraz 6,20% odpowiednio w grupach wiekowych 6-7 lat ($n = 4\,510$) i 13-14 lat ($n = 4\,721$). Odsetek ten był wyższy w przypadku drugiego etapu, w którym diagnozę choroby potwierdzano w czasie badania ambulatoryjnego i badania ambulatoryjnego, w wyniku którego stwierdzono astmę u 9,50% badanych osób dorosłych oraz u 11,40% dzieci w wieku 6-7 lat oraz u 11,40% dzieci w wieku 13-14 lat. 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 = 1057) oraz dzieci w wieku 3-16 lat (n = 283) i odsetek chorych na astmę wyniósł w tych populacjach odpowiednio 7,30% oraz 8,50%. Biorąc jednak pod uwagę małą liczebność próby i udział chorych tylko z jednego województwa, dane te nie odzwierciedlają chorobowości astmy w całej populacji Polski.

Kolejna publikacja, *Jarvis 2012*, przedstawia wyniki europejskiego badania *GA²LEN*, które miało na celu ocenę częstości występowania astmy u osób dorosłych (18-75 lat), oraz jej powiązania z występowaniem przewlekłego nieżytu 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 ≥ 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 deklaruje 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%.

Podsumowując w oszacowaniu epidemiologicznym maksymalnego potencjału rynkowego dla leku tezepelumab wykorzystano dane dotyczące chorobowości na astmę w populacji osób dorosłych pochodzące z najbardziej kompletnego i aktualnego źródła dane jakim jest opracowanie „NFZ o zdrowiu: Astma”. W oszacowaniu przyjęto, że chorobowość astmy wśród dorosłych w Polsce wnosi **4,60%**, a wśród młodzieży w wieku 12-17 lat jest równa **8.09%** (*NFZ 2020*).

13.2.2 Udział astmy ciężkiej (niekontrolowanej, trudnej do leczenia) w populacji chorych z astmą

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego leczenia chorych z ciężką postacią astmy w ocenie ciężkości astmy należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA (*MZ 21.12.2022*). Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą/ oporną na leczenie wg kryteriów GINA. Zgodnie z definicją GINA ciężka astma to postać astmy oskrzelowej niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby (*GINA 2022*). W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione w literaturze (w wyniku szybkiego przeglądu) odsetki chorych z astmą określaną jako „ciężka”. Nie zawsze jednak stwierdzenie „astma ciężka” odpowiadało definicji poszukiwanej astmy ciężkiej odpornej na leczenie (często autorzy pisząc o astmie ciężkiej, nie przedstawiają jej kryteriów). Dlatego przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych z astmą określaną jako ciężka, lub chorych z astmą otrzymujących maksymalne dostępne leczenie, czyli terapię w stopniu 5 według kryteriów GINA (lub BTS) oraz z astmą ciężką nie podlegającą kontroli pomimo zalecanego leczenia.

Tabela 42. Udział astmy ciężkiej i/lub niekontrolowanej w populacji chorych z astmą.

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Definicja
	Ciężka, niekontrolowana astma w populacji chorych z astmą		
3,7%	-	GINA 2022*	astma ciężka, definiowana astma leczona w stopniu 4 lub 5 (wg GINA), z niewystarczającą kontrolą objawów

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Definicja
			(wg ACQ) pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i techniki inhalacji
3,6% (95% CI: 3,0%; 4,1%)	Holandia	<i>Hekking 2015</i>	badanie obserwacyjne mające na celu ocenę częstości występowania ciężkiej, trudnej w leczeniu astmy w populacji holenderskiej
3,90%	Hiszpania	<i>Quirce 2011</i>	ciężka niekontrolowana przewlekła astma wg zmodyfikowanych kryteriów opartych na klasyfikacji GINA, chorzy w wieku 12+lat, n = 36 649
2,26%	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2016</i>	Badanie <i>SUCAS</i> , n= 25 935, chorzy z ciężką, niekontrolowaną astmą w wieku 12 lat i więcej
Astma ciężka nie podlegającą kontroli pomimo zalecanego leczenia			
5-10%	nie określono	<i>Łukaszyk 2013</i>	Ciężka/trudna astma nie reaguje na standardowe leczenie zgodnie z wytycznymi GINA
5,00%	nie określono	<i>Barnes 1998</i>	Astma ciężka, która nie jest kontrolowana nawet na wysokich dawkach wziewnych kortykosteroidów
5,00%	nie określono	<i>Long 2005</i>	Astma oporna na leczenie glikokortykosteroidami, która ma ciężką postać choroby i brak kontroli objawów pomimo stosowania wysokich dawek doustnych glikokortykosteroidów
Astma ciężka			
5%-10%	bd.	<i>Jassem 2009</i>	astma określana przez autorów jako ciężka, trudna do leczenia (pomimo leczenia w stopniu 4. według GINA przez co najmniej 6 miesięcy nie uzyskuje się kontroli objawów choroby)
32%	Polska	<i>Kowalski 2004</i>	badanie <i>AIRCEE</i> , astma ciężka oporna na leczenie według GINA, ocena w ostatnich 4 tygodniach, dorośli chorzy w wieku 16+ lat, n = 239
18%	Polska	<i>Kowalski 2004</i>	badanie <i>AIRCEE</i> , astma ciężka oporna na leczenie według GINA, ocena w ostatnich 4 tygodniach, dzieci w wieku < 16 lat, n = 61
11,47%	Polska	<i>Doboszyńska 2008</i>	nie wiadomo jakie przyjęto kryteria ciężkości astmy (opisane jako <i>severe persistence asthma</i>), n= 3 305 chorych (nie sprecyzowano zakresu wieku, średnio wynosił on około 48 lat)
2,41%	Wielka Brytania	<i>Hoskins 2000</i>	leczenie wg 5 stopnia BTS, chorzy z astmą w wieku 0-75+ lat, n = 12 203
4,52%	Stany Zjednoczone	<i>Suruki 2012</i>	leczenie wg 5 stopnia GINA, chorzy z astmą w wieku 18-64 lat, n = 368 234
7,80%	Włochy	<i>Antonicelli 2004</i>	astma określana jako " <i>severe persistence asthma</i> ", pacjenci w wieku 18-55 lat, n = 500
8,12%	Dania	<i>von Bülow 2014</i>	ciężka astma definiowana przez stosowanie wysokich dawek ICS lub wskazanie do leczenia omalizumabem, pacjenci 18-44 lat, n = 61 583
0,9%	Wielka Brytania	<i>Price 2015</i>	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS, pacjenci w wieku 12-80 lat, n = 130 248

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Odsetek chorych z astmą ciężką	Kraj	Źródło	Definicja
0,8%	Wielka Brytania	<i>Price 2016</i>	chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych BTS, pacjenci w wieku 12-80 lat, n = 130 547
1,63%**	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	badanie <i>PREDUNA</i> , chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA w populacji chorych z astmą oporną (ang. <i>persistence</i>), pacjenci w wieku 18-64 lat, n = 2 392 (chorzy z możliwą oceną stężenia eozynofili)
0,63%**	Stany Zjednoczone	<i>Zeiger 2014</i>	badanie <i>PREDUNA</i> , chorzy stosujący 5. stopień leczenia wg wytycznych GINA w populacji chorych z astmą oporną (ang. <i>persistence</i>), pacjenci w wieku 18-64 lat, n = 9 546 (cała populacja zidentyfikowana w ramach badania)

* na podstawie *Hekking 2015*

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Raportowany w *GINA 2022* odsetek chorych z astmą ciężką wynosi 3,7% dorosłych osób z astmą (oszacowanie na podstawie badania przeprowadzonego w Holandii; *Hekking 2015*). Odsetek ten wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych w stopniu 4 lub 5 (wg GINA), z niewystarczającą kontrolą objawów (wg ACQ) pomimo przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i techniki inhalacji (*GINA 2022*).

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

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

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

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.

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 publikacji *Łukaszczyk 2013* rozważano różne definicje astmy określonej przez autorów jako ciężkiej/trudnej do leczenia obecne w literaturze oraz zwrócono uwagę na kryteria umożliwiające kwalifikację pacjentów do takiego schorzenia. W publikacji stwierdzono, że około 5-10% chorych na ciężką/trudną astmę nie reaguje na standardowe leczenie zgodnie z wytycznymi GINA. Podobne wartości podano w publikacji *Barnes 1998*, w której stwierdzono, że około 5% chorych nie jest kontrolowanych nawet na wysokich dawkach wziewnych kortykosteroidów. Również w publikacji *Long 2005* autorzy przytaczają przykład astmy 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 (*Long 2005*).

W wyniku szybkiego przeglądu literatury zidentyfikowano również kilka źródeł danych dotyczących udziału chorych z astmą określaną jako „ciężka”. 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 (*Jassem 2009*). 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. Z kolei 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 przewlekłe stosowanymi systemowymi glikokortykosteroidami. Takie leczenie otrzymywało 2,41% chorych uwzględnionych w publikacji *Hoskins 2000*. Badanie *Suruki 2012* to abstrakt, w którym przedstawiono wyniki oceny częstości występowania zaostrzeń astmy w podziale na stopnie leczenia według kryteriów GINA, w dużej populacji chorych ze Stanów Zjednoczonych (368 234 pacjentów) w wieku 18-64 lat. Leczenie 5. stopnia według GINA (leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów wraz z dodatkowym lekiem kontrolującym chorobę oraz dodatkowym leczeniem, np. anty IgE lub systemowymi glikokortykosteroidami) otrzymywało 4,52% chorych uwzględnionych w ocenie przedstawionej w abstrakcie *Suruki 2012*. Badanie *Antonicelli 2004* miało na celu ocenę występowania astmy w różnym stopniu ciężkości oraz kosztów z nią związanych w populacji dorosłych (18-55 lat) chorych leczonych we włoskich

szpitalach. Ocenę ciężkości astmy wykonano na podstawie kryteriów GINA dotyczących objawów choroby, a także uwzględniając stopień leczenia według tych kryteriów oraz czynność płuc (ocena FEV₁). 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 (*von Bülow 2014*). 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 (*Price 2015*). 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% (*Zeiger 2014*).

Podsumowując na potrzeby oszacowania maksymalnego potencjału rynkowego leku tezepelumab przyjęto, że udział chorych z ciężką niekontrolowaną astmą / oporną na leczenie wynosi **3,7%** - wartość ta została zaczerpnięta z najnowszych wytycznych *GINA 2022*, co jest zgodne z podejściem wskazanym w treści aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia chorych z ciężką postacią astmy. Ponieważ nie zostały zidentyfikowane wiarygodne dane dotyczące udziału chorych z ciężką niekontrolowaną astmą / oporną na leczenie w populacji dzieci i młodzieży (6-17 lat) przyjęto, założenie, że udział ten jest taki sam jak udział dzieci i młodzieży (6-17 lat) w liczbie leczonych omalizumabem w programie B.44 w latach 2017-2021 tj. 3,7% (*Statystyki NFZ za 2017-2021*), przy czym wśród populacji 6-17 z ciężką niekontrolowaną astmą 65,2% stanowi młodzież (12-17 lat), a 34,8% - dzieci (6-11 lat) (*Zaytseva 2021*). Oszacowano, że odsetek chorych na ciężką niekontrolowaną astmę w populacji chorych na astmę dzieci w wieku 12-17 wynosi **0,69 %** (*NFZ 2020, GINA 2022, Zaytseva 2021, Statystyki NFZ*).

13.2.3 Odsetek chorych z astmą alergiczną

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

Tabela 43. Odsetek chorych z astmą alergiczną.

Odsetek chorych z astmą alergiczną (atopową)	Kraj	Źródło	Uwagi
W populacji chorych z astmą			
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 ≥ 15 lat
61,00%	Stany Zjednoczone	<i>Tran 2016</i>	odsetek pacjentów z atopią, definiowaną jako stężenie IgE ≥ 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 ≥ 0,35 IU/ml dla co najmniej jednego alergenu z 15 testowanych

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Odsetek chorych z astmą alergiczną (atopową)	Kraj	Źródło	Uwagi
W populacji chorych z astmą eozynofilową			
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 ≥ 150 komórek/ μ 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/ μ 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/ μ 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 dwóch źródłach. Najniższy odsetek, 54,10%, podaje dokument Głównego Urzędu Statystycznego z 2004 roku (*GUS 2006*) i dotyczy chorych w wieku 15 lat lub więcej, natomiast praca *Buczyłko 1997* podaje, że odsetek chorych z astmą alergiczną w populacji chorych powyżej 30 roku życia wynosił 64,10%. Duże badanie przeprowadzone w populacji chorych na astmę ze Stanów Zjednoczonych (*Tran 2016*) wykazało, że odsetek chorych z atopią IgE zależną wynosił 61% - podobne wartości raportowano w badaniu *NHANES* (*Gergen 2009*), gdzie odsetek ten wyniósł 62,10%, oraz w duńskim badaniu opisanym w publikacji *Knudsen 2009*, gdzie odsetek chorych z astmą alergiczną wynosił 61,15%. Najwyższy odsetek, 65,00%, odnotowano w europejskim badaniu *ENFUMOSA* (*Gaga 2005*).

W oszacowaniu maksymalnego potencjału rynkowego dla leku tezepelumab przyjęto na podstawie europejskiego badania *ENFUMOSA* że udział chorych z astmą alergiczną w populacji chorych z astmą wynosi 65% (*Gaga 2005*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

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

13.2.4 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 (*MZ 20/04/2023*), 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 44. Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale.

Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale	Kraj	Źródło	Uwagi
W populacji chorych z astmą			
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
75%	Stany Zjednoczone	<i>Lee 2006 x Gergen 2009</i>	Wykorzystując oszacowano odsetek chorych z IgE > 1500 IU/ml wśród chorych z IgE > 700 IU/ml (30,2% z <i>Gergen 2009</i>) – oszacowano, jaki odsetek chorych z badania <i>TENOR</i> będzie miał IgE w zakresie 30-1500 IU/ml
W populacji chorych z astmą eozynofilową			
75,08%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią definowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili \geq 150 komórek/ μ l), n = 614, IgE w przedziale 30-700 IU/ml

Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale	Kraj	Źródło	Uwagi
88,60%	Wiele krajów	<i>Pavord 2012</i>	badanie <i>DREAM</i> , chorzy z eozynofilią zdefiniowaną na podstawie obecności 1 lub więcej czynników (w tym zawartość eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l), n = 614, IgE > 30 IU/ml

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

W oszacowaniu maksymalnego potencjału dla tezepelumabu wykorzystano dane z publikacji *TENOR* oraz *NHANES* (*Lee 2006*, *Gergen 2009*). 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%** ($100\% - 11,5\% \times 30,2\% - 21,35\%$). Podsumowując, na podstawie badania *Gaga 2005* oraz *Lee 2006* i *Gergen 2009* w oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla tezepelumabu przyjęto, że udział pacjentów z ciężką astmą alergiczną z IgE w zakresie 30-1500 IU/ml wynosi 48,75%.

Informacje o odsetku chorych z eozynofilią, których stężenie IgE mieściło się w określonym zakresie uzyskano z badania *DREAM* (*Pavord 2012*). Badanie to było dużą próbą kliniczną z randomizacją, w której porównywano różne dawki mepolizumabu podawanego dożylnie wraz z SoC, z samą terapią SoC + PBO. Do badania kwalifikowano chorych w wieku 12 lat lub więcej z ciężką astmą eozynofilową. Eozynofilię definiowano przez spełnienie jednego z kilku kryteriów, w tym stosowanych w późniejszych badaniach (*MENSA*, *SIRISUS*) kryteriów zawartości eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l w momencie kwalifikacji lub ≥ 300 komórek/ μ 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. 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*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

13.2.5 Odsetek chorych z eozynofilią

Informacje o udziale chorych z eozynofilią zidentyfikowano w dwóch publikacjach: *Kerkhof 2021* oraz *Heaney 2021*.

Celem badania *Kerkhof 2021* była ocena poprawności algorytmu gradacyjnego fenotypu eozynofilowego oraz zastosowanie go w populacji z Międzynarodowego Rejestru Ciężkiej Astmy (z ang. *International Severe Asthma Registry*, ISAR). Populację docelową w badaniu stanowili pacjenci w wieku powyżej 13 lat z aktywną postacią astmy, objęci podstawową opieką lekarską w Wielkiej Brytanii. Retrospektywnej analizie poddano kartoteki pacjentów z baz danych *Optimum Patient Care Research Database* (OPCRD) oraz *the Clinical Practice Research Datalink* (CPRD). W bazie danych OPCRD znajdują się dane ponad miliona pacjentów będących pod opieką ponad 800 lekarzy pierwszego kontaktu (z ang. *general practice*) w Wielkiej Brytanii (ok. 8% całkowitej populacji Wielkiej Brytanii) i jest zintegrowana z pozostałymi systemami klinicznymi w tym kraju (EMIS, TPP, SystemOne, InPS Vision, and Microtest Evolution). Baza danych zawiera długookresowe dane (mediana: 19,8 lat, zakres: 12,8-25,7 lat) oraz wypełnione kwestionariusze dotyczące układu oddechowego dla około 10% pacjentów chorych na astmę uwzględnionych w tej bazie danych. Poza tym korzystanie z tej bazy danych do badań klinicznych rekomendowane jest przez *UK National Health Service*. Z kolei baza danych CPRD GOLD zawiera anonimową dokumentację lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej obejmująca blisko 11 milionów chorych z 700 praktyk lekarskich w Wielkiej Brytanii (mediana czasu pobytu pacjenta w bazie: 19,3 lat, zakres: 9,9-25,2 lat). Z bazy danych CPRD wyselekcjonowano wyłącznie rekordy pacjentów, dla których było możliwe powiązanie ze statystykami epizodów szpitalnych. Zarówno baza danych CPRD jak i OPCRD są dobrze zweryfikowane i powszechnie wykorzystywane w badaniach medycznych i klinicznych. W opracowaniu *Kerkhof 2021* wyselekcjonowano dane dotyczące pacjentów wieku powyżej 13 lat z aktywną postacią astmy, dla których prowadzono elektroniczną dokumentację medyczną przez 12 miesięcy przed włączeniem. Aktywna postać astmy została zdefiniowana jako przepisanie co najmniej jednego ICS lub krótko działającego β_2 -antagonisty w ostatnich 12 miesiącach. Poza tym wymagany był co najmniej jeden pomiar liczby eozynofili we krwi (z ang. *blood eosinophil count*, BEC) po pierwszym rozpoznaniu czynnej astmy oraz brak wystawionej recepty na OCS lub terapię anty-IL-5/5R w ciągu 4 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące podgrupy chorych na ciężką astmę (wg GINA 2020) z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej i otrzymywanego leczenia w podziale na progi liczby eozynofili we krwi.

Tabela 45. Udział chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl , $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl lub < 150 komórek/ μl z *Kerkhof 2021*.

Liczba eozynofili we krwi [komórek/ μl]	Charakterystyka kliniczna / leczenie	Liczba pacjentów z ciężką astmą wg GINA 2020 (n = 39 357)	
		N	%
≥ 300 komórek/ μl	BEC > 300 komórek/ μl	21 649	55,01%
	Anty-IL-5/5R	0	0,00%
	łącznie	21 649	55,01%
$\geq 150 - < 300$ komórek/ μl	Przewlekłe leczenie OCS	246	0,63%
	Obecność polipów w nosie i diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego leczenia OCS)	257	0,65%
	Obecność polipów w nosie (brak przewlekłego leczenia OCS)	112	0,28%
	Diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego leczenia OCS)	9 138	23,22%
	Brak diagnozy w wieku dorosłym i polipów w nosie (brak przewlekłego leczenia OCS)	4 162	10,57%
	łącznie	13 915	35,36%
< 150 komórek/ μl	Przewlekłe leczenie OCS	40	0,10%
	Obecność polipów w nosie i diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego leczenia OCS)	37	0,09%
	Obecność polipów w nosie (brak przewlekłego leczenia OCS)	23	0,06%
	Diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego leczenia OCS)	2 434	6,18%
	Brak diagnozy w wieku dorosłym i polipów w nosie (brak przewlekłego leczenia OCS)	1 259	3,20%
	łącznie	3 793	9,64%

Udział chorych z aktywną postacią astmy ciężkiej (wg GINA 2020) z liczbą eozynofili < 150 komórek/ μl wynosi 9,64%, natomiast z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl – 35,36%. Należy zauważyć, że pacjenci włączeni do badania *Kerkhof 2021*, są pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu (z ang. *general practitioner*) w związku z czym istnieje możliwość, że stopień ciężkości astmy pacjentów z badania *Kerkhof 2021* nie wymaga specjalistycznej opieki lekarskiej lub podania zaawansowanej terapii lekami biologicznymi.

Kolejne zidentyfikowane badanie, *Heaney 2021*, miało na celu ocenę częstości występowania eozynofili w populacji chorych na astmę ciężką. W badaniu przeanalizowano retrospektywne dane pacjentów z rejestru ISAR (z ang. *International Severe Asthma Registry*) z okresu od 1 stycznia 2015 do 30 września

2019 r z 11 krajów (Bułgaria, Kanada, Dania, Grecja, Włochy, Kuwejt, Japonia, Południowa Korea, Hiszpania, Stany Zjednoczone, Wilka Brytania). Wyselekcjonowano pacjentów w wieku 18 lat i więcej, którzy mają zdiagnozowaną astmę ciężką (otrzymujący leczenie zgodnie z GINA 5 lub mają niekontrolowaną astmę zgodnie z GINA 4 wg kryteriów *GINA 2018*) z co najmniej jednym pomiarem liczby eozynofili w krwi (z ang. *blood eosinophil count*, BEC). Łącznie przeanalizowano prospektywnie dane dotyczące 1 716 chorych na astmę ciężką włączonych do rejestru ISAR. W poniższej tabeli przedstawiano udziały chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili < 150 komórek/ μl , $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl oraz ≥ 300 komórek/ μl z badania *Heaney 2021*.

Tabela 46. Udział chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl , $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl lub < 150 komórek/ μl z *Heaney 2021*.

Liczba eozynofili w krwi [komórek/ μl]	Charakterystyka kliniczna / leczenie	Liczba pacjentów z ciężką astmą (n = 39 357)	
		N	%
≥ 300 komórek/ μl	BEC > 300 komórek/ μl	1 196	69,70%
	łącznie	1 196	69,70%
$\geq 150 - < 300$ komórek/ μl	Terapia anti-IL-5, brak przewlekłego leczenia OCS	15	0,87%
	Terapia anti-IL-5, przewlekłe leczenie OCS	38	2,21%
	Przewlekłe leczenie OCS	37	2,16%
	Obecność ≥ 2 z: polipy w nosie, FENO ≥ 25 ppb, diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego OCS)	27	1,57%
	Polipy w nosie oraz FENO ≥ 25 ppb lub diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego OCS)	67	3,90%
	Brak polipów w nosie, podwyższonego FENO, diagnozy w wieku dorosłym lub braku przewlekłego OCS	27	1,57%
	łącznie	211	12,3%
< 150 komórek/ μl	Przewlekłe leczenie OCS	75	4,37%
	Polipy w nosie oraz FENO ≥ 25 ppb lub diagnoza w wieku dorosłym (brak przewlekłego OCS)	81	4,72%
	Brak polipów w nosie, podwyższonego FENO, diagnozy w wieku dorosłym lub braku przewlekłego OCS	28	1,63%
	Terapia anti-IL-5, przewlekłe leczenie OCS	88	5,13%
	Terapia anti-IL-5, brak przewlekłego leczenia OCS	37	2,16%
		łącznie	309

Udział chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl wyniósł 12,3%, a z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl jest równy 69,70% (Heaney 2021).

Tabela 47. Udział pacjentów otrzymujących przewlekłe leczenie OCS w populacji chorych z ciężką astmą z Heaney 2021.

Przykładowy wielowierszowy nagłówek	Przewlekła terapia OCS		Brak przewlekłego leczenia OCS	
	N	%	N	%
< 150 komórek/ μl	163	52,8%	146	47,2%
$\geq 150 - < 300$ komórek/ μl	75	35,5%	136	64,5%
≥ 300 komórek/ μl	459	38,4%	737	61,6%

W populacji chorych na ciężką astmę z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl przewlekłe leczenie OCS otrzymuje 35,5% chorych.

W oszacowaniu maksymalnego potencjału rynkowego dla leku tezepelumab wykorzystano dane dotyczące odsetka chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl oraz ≥ 300 komórek/ μl oraz udziały chorych na ciężką astmę otrzymujących przewlekłe OCS z podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl z pracy Heaney 2021. Na potrzeby badania Heaney 2021 zostały poddane analizie dane 1 716 chorych na ciężką astmę z 11 krajów włączonych do rejestru ISAR. Kryteria diagnostyczne astmy dla pacjentów włączonych do rejestru ISAR w większości krajów są zgodne z wytycznymi GINA, wyjątkiem jest Hiszpania gdzie zastosowano kryteria zgodne z GEMA, Wielka Brytania z kryteriami zgodnymi z NICE lub wytycznymi BTS/SIGN oraz Stany Zjednoczone, gdzie korzystano z wytycznych ATS. W warunkach polskich w ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby zalecane jest posługiwanie się aktualnymi wytycznymi GINA. W związku z czym wydaje się, że charakterystyka i kryteria diagnostyczne populacji chorych na ciężką astmę z rejestru ISAR w publikacji Heaney 2021 w dużej mierze odpowiadają charakterystyce pacjentów z ciężką astmą w polskich warunkach. Pewnym ograniczeniem danych z badania Heaney 2021 jest odmienny poziom odcięcia poziomu liczby eozynofili (tj. ≥ 300 komórek/ μl) w porównaniu z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego do leczenia mepolizumabem i dupilumabem, gdzie kwalifikowani są pacjenci z liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl .

Poprzez przyjęcie założenia, że udział chorych z astmą z liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μl odpowiada udziałowi chorych z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl w badaniu Heaney 2021 możliwe jest przeszacowanie liczby chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350

komórek/ μ l. Z drugiej strony należy zauważyć, że przyjęcie tego upraszczającego założenia nie wpływa na całkowitą liczebność podgrupy chorych na ciężką astmę z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l.

Podsumowując w analizie przyjęto, że udział chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 300$ komórek/ μ l wynosi 12,3%, a z liczbą eozynofili ≥ 350 komórek/ μ l jest równy 69,70%. Natomiast w populacji chorych na ciężką astmę z liczbą eozynofili $\geq 150 - < 350$ komórek/ μ l przewlekłe leczenie OCS otrzymuje 35,5% (Heaney 2021).

13.3 Oszacowanie maksymalnego potencjału rynkowego dla tezepelumabu

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym populację docelową dla tezepelumabu stanowią chorzy na astmę ciężką, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. – jest to populacja obejmująca zarówno populację z różnymi fenotypami choroby leczonych obecnie w ramach programu lekowego oraz pacjentów pozbawionych dostępu do takiego leczenia.

Oszacowani liczebności populacji chorych na astmę ciężką niekontrolowaną w wieku powyżej 12 lat wykonano w oparciu o zidentyfikowane wskaźniki epidemiologiczne. Następnie spośród tej populacji chorych wyróżniono podgrupę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.44.

Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia biologicznego w ramach obecnych kryteriów programu B.44 w podziale na następujące podgrupy pacjentów:

- dorośli chorzy spełniający kryteria programu B.44
 - - leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej/Th2
 - - leczenie ciężkiej astmy alergicznej
- populacja młodzieży (12-17 lat) spełniającej kryteria programu B.44 - leczenie ciężkiej astmy alergicznej
- populacja chorych spełniających jednocześnie kryteria programu B.44 - Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej oraz leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (nakładanie się postaci eozynofilowej i alergicznej)

Oszacowanie wykonano w oparciu o prognozy liczebności populacji docelowych opracowane na potrzeby wniosków refundacyjnych oraz analiz weryfikacyjnych dla leków:

- Nucala (mepolizumab) w leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie astmy eozynofilowej (*BIA Nucala 2016*)
- Fasenna (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (*BIA Fasenna 2021*)
- Dupixent (dupilumab) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 (*AWA OT.4231.29.2021*)

Przedstawione w powyższych dokumentach schematy epidemiologicznych oszacowań liczebności populacji chorych na ciężką astmę alergiczną/eozynofilową/ Th2 zostały zmodyfikowane uwzględniając najnowsze dostępne dane epidemiologiczne oraz dane GUS dotyczące ludności Polski. W tym celu przeprowadzono niesystematyczny przegląd dostępnej literatury którego wyniki wraz z uzasadnieniem wyboru poszczególnych parametrów oszacowania przedstawiano w Załączniku 13.1. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowania liczebności chorych na ciężką niekontrolowaną astmę niekontrolowaną w wieku powyżej 12 lat oraz chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego w ramach aktualnie obowiązującego programu B.44.

Tabela 48. Podsumowanie danych epidemiologicznych na podstawie, których oszacowano liczebność populacji docelowej dla tezepelumabu.

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Chorobowość astmy w populacji dorosłych (≥ 18 lat)	4,60%	NFZ 2020
Chorobowość astmy w populacji osób młodzieży ((12-17 lat)	8,09%	NFZ 2020
Udział chorych na astmą ciężką niekontrolowaną w populacji chorych na astmę w wieku ≥ 18 lat	3,70%	GINA 2022
Udział chorych na astmą ciężką niekontrolowaną w populacji chorych na astmę w wieku 12-17 lat	0,69%	NFZ 2020, GINA 2022, Zaytseva 2021, Statystyki NFZ
Udział chorych na astmę ciężką niekontrolowaną z liczbą eozynofili >350 komórek/ μ l w populacji chorych z astmą ciężką niekontrolowaną	69,70%	Heaney 2021
Udział chorych na astmę ciężką niekontrolowaną z liczbą eozynofili ≥ 150 - < 350 komórek/ μ l w populacji chorych z astmą ciężką niekontrolowaną	12,30%	Heaney 2021
Udział chorych przewlekle stosujących OCS w populacji chorych na astmę ciężką niekontrolowaną z liczbą eozynofili >350 komórek/ μ l	35,55%	Heaney 2021
Udział chorych na astmę alergiczną z IgE w przedziale 30-1500 j.m./ml w populacji chorych z astmą ciężką niekontrolowaną	48,75%	Gaga 2005, Lee 2006
Udział chorych na astmę alergiczną w populacji chorych z astmą eozynofilową	50,49%	Pavord 2012

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Udział chorych ze stężeniem IgE w przedziale 30-1 500 IU/ml w populacji chorych z nakładaną postacią alergiczną	88,60%	<i>Pavord 2012</i>

Wykorzystując zidentyfikowane dane epidemiologiczne oszacowano liczebność chorych:

- w szerokiej populacji chorych na ciężką niekontrolowaną astmę zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku TEZSPIRE™, co przedstawi Tabela 49
- w populacji chorych na astmę spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego w ramach aktualnie obowiązującego programu B.44. co przedstawi Tabela 50.

Tabela 49. Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych na ciężką niekontrolowaną astmę zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku TEZSPIRE™ .

Populacja	Odsetek	Liczebność						Źródło
		2022 r.	2023 r.	2024 r.	2025 r.	2026 r.	2027 r.	
Populacja dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą								
Ludność Polski (dorośli)	-	31 176 793	31 115 693	31 054 593	30 993 493	30 932 393	30 871 293	<i>GUS + prognoza własna</i>
Liczba dorosłych chorych na astmę	4,6%	1 432 984	1 430 176	1 427 367	1 424 559	1 421 751	1 418 942	<i>NFZ 2020</i>
Liczba dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą	3,7%	53 020	52 916	52 813	52 709	52 605	52 501	<i>GINA 2020</i>
Populacja młodzieży (12-17 lat) chorych z ciężką niekontrolowaną astmą								
Ludność Polski (młodzież w wieku 12-17 lat)	-	2 338 343	2 364 444	2 390 544	2 416 644	2 442 745	2 468 845	<i>GUS + prognoza własna</i>
Liczba chorych na astmę (12-17 lat)	8,09%	189 230	191 342	193 454	195 566	197 678	199 790	<i>NFZ 2020, dane GUS</i>
Liczba chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą (12-17 lat)	0,69%	1 312	1 326	1 341	1 356	1 370	1 385	<i>NFZ 2020, GINA 2022, Zaytseva 2021, Statystyki NFZ</i>
Populacja łączna chorych z ciężką niekontrolowaną astmą								
Liczba chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą		54 332	54 243	54 154	54 064	53 975	53 886	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 50. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia biologicznego w ramach obecnych kryteriów programu B.44, w podziale na szczegółowe wskazania.

Populacja	Odsetek	Liczebność						Źródło
		2022 r.	2023 r.	2024 r.	2025 r.	2026 r.	2027 r.	
Populacja dorosłych chorych spełniających kryteria programu B.44- leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej/Th2								
Ludność Polski (dorośli)	-	31 176 793	31 115 693	31 054 593	30 993 493	30 932 393	30 871 293	dane GUS
Liczba dorosłych chorych na astmę	4,6%	1 432 984	1 430 176	1 427 367	1 424 559	1 421 751	1 418 942	NFZ 2020
Liczba dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą	3,7%	53 020	52 916	52 813	52 709	52 605	52 501	GINA 2020
Chorzy z liczbą eozynofili we krwi ≥ 350 komórek/ μ l	69,70%	36 954	36 881	36 809	36 736	36 664	36 592	Heaney 2021
Chorzy z liczbą eozynofili we krwi od 150 do <350 komórek/ μ l	12,30%	6 519	6 507	6 494	6 481	6 468	6 456	Heaney 2021
w tym chorzy stosujący przewlekle OCS	35,55%	2 317	2 313	2 308	2 304	2 299	2 295	Heaney 2021
Liczba dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą, liczbą z zawartością eozynofili we krwi ≥ 350 komórek/ μ l lub 150-350 komórek/ μ l stosujący przewlekle OCS	-	39 271	39 194	39 117	39 040	38 963	38 886	Suma powyższych
Populacja dorosłych chorych spełniających kryteria programu B.44- leczenie ciężkiej astmy alergicznej								
Ludność Polski (dorośli)	-	31 176 793	31 115 693	31 054 593	30 993 493	30 932 393	30 871 293	dane GUS
Liczba dorosłych chorych na astmę	4,6%	1 432 984	1 430 176	1 427 367	1 424 559	1 421 751	1 418 942	NFZ 2020
Liczba dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą	3,7%	53 020	52 916	54 154	54 064	53 975	53 886	GINA 2020
Odsetek chorych z astmą alergiczną z poziomem przeciwciał IgE w przedziale 30-1500 j.m./ml	48,75%	25 847	25 797	25 746	25 695	25 645	25 594	Gaga 2005, Lee 2006

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Populacja	Odsetek	Liczebność					Źródło	
		2022 r.	2023 r.	2024 r.	2025 r.	2026 r.		2027 r.
Populacja młodzieży (12-17 lat) spełniającej kryteria programu B.44- leczenie ciężkiej astmy alergicznej								
Ludność Polski (młodzież w wieku 12-17 lat)	-	2 338 343	2 364 444	2 390 544	2 416 644	2 442 745	2 468 845	dane GUS
Liczba chorych na astmę (12-17 lat)	8,09%	189 230	191 342	193 454	195 566	197 678	199 790	NFZ 2020, dane GUS
Liczba chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą (12-17 lat)	0,69%	1 312	1 326	1 341	1 356	1 370	1 385	NFZ 2020, GINA 2022, Zaytseva 2021, Statystyki NFZ
Odsetek chorych z astmą alergiczną z poziomem przeciwciał IgE w przedziale 30-1500 j.m./ml	48,75%	639	647	654	661	668	675	Gaga 2005, Lee 2006
Populacja chorych spełniających jednocześnie kryteria programu B.44- Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej oraz leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (nakładanie się postaci eozynofilowej i alergicznej)								
Liczba dorosłych chorych z ciężką niekontrolowaną astmą, liczbą z zawartością eozynofili we krwi ≥ 350 komórek/ μ l lub 150-350 komórek/ μ l stosujący przewlekle OCS	-	39 271	39 194	39 117	39 040	38 963	38 886	Suma powyższych
w tym: odsetek chorych z nakładaną postacią alergiczną	50,49%	19 827	19 788	19 749	19 710	19 671	19 632	Pavord 2012
w tym: odsetek chorych z IgE w przedziale 30-1500 IU/ml	88,6%	17 566	17 532	17 497	17 463	17 429	17 394	Pavord 2012

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

13.4 Określenie poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne

W poniższej tabeli przedstawiono historyczne dane dotyczące liczby pacjentów chorych na astmę ciężką, którzy otrzymywali leki biologiczne w ramach programu lekowego B.44 w latach 2019-2022 r. Nie uwzględniono populacji pediatrycznej w wieku 6-11 lat, leczonej omalizumabem w ramach programu lekowego B.44 (*Statystyki NFZ*). Udział pacjentów w wieku 6-11 lat w populacji chorych otrzymujących omalizumab w ramach programu lekowego równy ■% oszacowano na podstawie średniego udziału dzieci w populacji chorych leczonych w ramach programu lekowego B.44 w latach 2017-2021 tj. 3,7% oraz udziału chorych w wieku 6-11 lat otrzymujących omalizumab w badaniu *Zaytseva 2021* (34,8%).

Tabela 51. Liczba chorych (≥ 12 lat) leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2018-2022 (*Statystyki NFZ, UR NFZ 8/2023*).

Substancja czynna	Dane rzeczywiste				
	2018	2019	2020	2021	2022
Omalizumab	572	582	599	651	679
Mepolizumab	186	429	547	670	874
Benralizumab	0	42	249	514	920
Dupilumab	-	-	-	-	25
Ogółem	752	1 045	1 385	1 821	2 479

Określenie przybliżonego poziomu penetracji rynku przez leki biologiczne możliwe było poprzez zestawienie liczebności maksymalnej populacji chorych na ciężką astmę spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego z rzeczywistą liczbą chorych otrzymujących leczenie w programie lekowym (Tabela 51). Postępując się wskaźnikami epidemiologicznymi wykorzystanymi w oszacowaniu maksymalnego potencjału rynkowego dla tezepelumabu (Tabela 48) oszacowano maksymalny potencjał rynkowy dla leków biologicznych w Polsce. Było to możliwe, ponieważ wskazanie rejestracyjne tezepelumabu nie rozszerza zakresu aktualnie realizowanego programu lekowego w ramach którego są dostępne benralizumab, omalizumab, mepolizumab oraz dupilumab. Przyjęto, że 2019 rok, przybliżyła analogiczną sytuację rozszerzenia programu lekowego o nową substancję czynną, jednocześnie nie zwiększając liczebności populacji docelowej programu lekowego. Do 2019 roku w ramach programu lekowego B.44 były dostępne omalizumab w leczeniu chorych na ciężką astmę alergiczną oraz mepolizumab stosowany u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą eozynofilową. W 2019 roku do programu lekowego B.44 dołączono benralizumab, stosowany również w leczeniu chorych na ciężką niekontrolowaną astmę eozynofilową.

Tabela 52. Rzeczywisty udział chorych leczonych w programie lekowym.

Kryterium	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.44	752	1 045	1 385	1 821	2 479
Maksymalny potencjał rynkowy dla leków biologicznych ¹	■	■	■	■	■
Rzeczywisty udział chorych leczonych w programie lekowym	■	■	■	■	■

¹ oszacowano na podstawie wskaźników epidemiologicznych wykorzystanych do oszacowania maksymalnego potencjału rynkowego dla tezepelumabu oraz danych GUS dotyczących ludności Polski w latach 2019-2022 – szczegółowe dane liczbowe przedstawiono w modelu ekonomicznym dołączonym do wniosku refundacyjnego.

Rzeczywisty udział chorych leczonych w programie lekowym w latach 2019-2022 wynosił od ■% do ■% wszystkich pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

13.5 Dane i prognozy GUS

Tabela 53. Ludność Polski – dane rzeczywiste GUS oraz prognozy.

Rok	Ludność w wieku ≥ 18 lat		Ludność w wieku 12-17 lat		Ludność w wieku ≥ 12 lat	
	Ludność	Zmiana %	Ludność	Zmiana %	Ludność	Zmiana %
2015	31 535 444	-	2 218 696	-	33 754 140	-
2016	31 537 114	100,0%	2 184 142	98,4%	33 721 256	99,9%
2017	31 512 906	99,9%	2 172 553	99,5%	33 685 459	99,9%
2018	31 475 625	99,9%	2 178 510	100,3%	33 654 135	99,9%
2019	31 433 870	99,9%	2 215 331	101,7%	33 649 201	100,0%
2020	31 311 374	99,6%	2 292 683	103,5%	33 604 057	99,9%
2021	31 142 016	99,5%	2 375 679	103,6%	33 517 695	99,7%
2022	■	■	■	■	■	■
2023	■	■	■	■	■	■
2024	■	■	■	■	■	■
2025	■	■	■	■	■	■
2026	■	■	■	■	■	■

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego TEZSPIRE™ w terapii ciężkiej astmy oskrzelowej	15
--	----

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

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

Tabela 2. Maksymalny potencjał rynkowy dla tezepelumabu – zestawienie zbiorcze.....	19
Tabela 3. Liczba chorych (≥ 12 lat) leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2017-2021 (<i>Statystyki NFZ</i>). ..	20
Tabela 4. Prognozowana liczba chorych (≥ 12 lat) leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2024-2025.	21
Tabela 5. Liczba chorych na niekontrolowaną, ciężką astmę (12+ lat), nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach obecnego programu B.44.	22
Tabela 6. Liczebność populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44. – uwzględnienie prognozowanego rzeczywistego udziału tezepelumabu w rynku.....	22
Tabela 7. Liczebność populacji docelowej dla leku TEZSPIRE™	23
Tabela 8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	24
Tabela 9. Udziały leków biologicznych w programie lekowym B.44 w 2022 r.	25
Tabela 10. Udziały leków biologicznych w scenariuszu istniejącym.	26
Tabela 11. Liczba pacjentów otrzymujących leki biologiczne scenariuszu istniejącym.	26
Tabela 12. Liczba pacjentów otrzymujących leki biologiczne scenariuszu istniejącym – z uwzględnieniem pacjentów nowych i kontynuujących.	27
Tabela 13. Liczba pacjentów otrzymujących SoC w scenariuszu istniejącym – z uwzględnieniem pacjentów nowych i kontynuujących.	27
Tabela 14. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).	27
Tabela 15. Liczba pacjentów odbieranych lekami biologicznymi przez tezepelumab w scenariuszu nowym.	28
Tabela 16. Liczba pacjentów odbieranych terapii SoC przez tezepelumab w scenariuszu nowym.	29
Tabela 17. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	29
Tabela 18. Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.....	30
Tabela 19. Liczebność populacji docelowej dla produktu TEZSPIRE™ – zestawienie zbiorcze (wariant podstawowy i warianty skrajne).	30
Tabela 20. Podsumowanie analizy kosztów (<i>AE TEZSPIRE™ 2023</i>).....	32
Tabela 21. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	34
Tabela 22. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (oszacowanie na 2023 r.)	37
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant podstawowy, PPP, z uwzględnieniem RSS.	38
Tabela 24. Szczegółowa struktura wydatków: wariant podstawowy, PPP, z uwzględnieniem RSS.	40
Tabela 25. Prognoza zużycia leku TEZSPIRE™ w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	40
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant podstawowy, PPP, bez uwzględnienia RSS.	41

Tabela 27. Szczegółowa struktura wydatków: wariant podstawowy, PPP, bez uwzględnienia RSS.	43
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant minimalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.	44
Tabela 29. Szczegółowa struktura wydatków: wariant minimalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.	46
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant maksymalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.	46
Tabela 31. Szczegółowa struktura wydatków: wariant maksymalny, PPP, z uwzględnieniem RSS.	48
Tabela 32. Prognoza zużycia leku TEZSPIRE™ w scenariuszu nowym (warianty skrajne).	48
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant minimalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.	49
Tabela 34. Szczegółowa struktura wydatków: wariant minimalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.	51
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite oraz składowa stanowiąca kwotę refundacji produktu TEZSPIRE™): wariant maksymalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.	51
Tabela 36. Szczegółowa struktura wydatków: wariant maksymalny, PPP, bez uwzględnienia RSS.	53
Tabela 37. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	54
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku TEZSPIRE™	56
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku TEZSPIRE™	58
Tabela 40. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego TEZSPIRE™.	61
Tabela 41. Chorobowość astmy w populacji Polski.	65
Tabela 42. Udział astmy ciężkiej i/lub niekontrolowanej w populacji chorych z astmą.	69
Tabela 43. Odsetek chorych z astmą alergiczną.	75
Tabela 44. Odsetek chorych z IgE w określonym przedziale.	77
Tabela 45. Udział chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl , $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl lub < 150 komórek/ μl z <i>Kerkhof 2021</i>	80
Tabela 46. Udział chorych na astmę ciężką z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl , $\geq 150 - < 300$ komórek/ μl lub < 150 komórek/ μl z <i>Heaney 2021</i>	81
Tabela 47. Udział pacjentów otrzymujących przewlekłe leczenie OCS w populacji chorych z ciężką astmą z <i>Heaney 2021</i>	82
Tabela 48. Podsumowanie danych epidemiologicznych na podstawie, których oszacowano liczebność populacji docelowej dla tezepelumabu.	84
Tabela 49. Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych na ciężką niekontrolowaną astmę zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku TEZSPIRE™	86
Tabela 50. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia biologicznego w ramach obecnych kryteriów programu B.44, w podziale na szczegółowe wskazania.	87

Tabela 51. Liczba chorych (≥ 12 lat) leczonych w programie lekowym B.44 w latach 2018-2022 (<i>Statystyki NFZ, UR NFZ 8/2023</i>).	89
Tabela 52. Rzeczywisty udział chorych leczonych w programie lekowym.	90
Tabela 53. Ludność Polski – dane rzeczywiste GUS oraz prognozy.	90

Spis Wykresów

Wykres 1. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (PPP, wariant z RSS).	39
Wykres 2. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant podstawowy, PPP, bez RSS).	42
Wykres 3. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant minimalny, PPP, z RSS).	45
Wykres 4. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant maksymalny, PPP, z RSS).	47
Wykres 5. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant minimalny, PPP, bez RSS).	50
Wykres 6. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant maksymalny, PPP, bez RSS).	52
Wykres 7. Wykres tornado wyników analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.	58
Wykres 8. Wykres tornado wyników analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.	60

Piśmiennictwo

- AKL Tezpire 2023** Aestimo s.c. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Analiza Kliniczna. Kraków 2023.
- 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 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Tezpire 2023** Aestimo s.c. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2023.
- AWA Dupixent 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.29.2021. Data ukończenia: 22 lipca 2021 r Dostęp on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/086/AWA/86_AWA_%20OT.4231.29.2021_Dupixent_astma_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.02.2023 r.
- Barnes 1998** Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998;12(5):1209-18.
- BIA Fasenna 2021** Aestimo s.c. Fasenna® (benralizumab) w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μ l we krwi, przyjmujących przewlekle doustne glikokortykosteroidy. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2021.
- BIA Nucala 2016** Aestimo s.c. Nucala® (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2016. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4752-192-2016-zlc>. Data ostatniego dostępu: 10.05.2023 r.
- Bożek 2015** Bożek A, Kozłowska R, Kołodziejczyk K, Jarząb J. Epidemiologia chorób alergicznych u ludzi starszych w Polsce. *Alergologia Polska* 2015; 2(3):111–116.
- Buczyłko 1997** Buczyłko K, Florkiewicz E, Sankowski Z. Częstość wykrywania dodatnich testów skórnych u chorych na astmę po 30 roku życia. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1997;65(1-2):61-64.

- Denton 2021** Denton E, Price DB, Tran TN, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(7):2680-2688.e7. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.059
- DGL 01/03/2023** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r., dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r.
- 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.
- ERS/ATS 2020** Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemölle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900588.
Dostępne online pod adresem:
<http://eguideline.guidelinecentral.com/i/1241409-severe-asthma-2020-supplement/1?>
<https://www.thoracic.org/statements/guideline-implementation-tools/mgmt-of-severe-asthma.php>
- EY 2017** Koszty POChP w Polsce. Opracowanie przygotowane przez Ernst & Young na zlecenie GSK Services Sp. z o.o. Luty 2017. Dostęp on-line pod adresem: https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/en_pl/topics/eat/pdf/03/ey-raport-ey-koszty-poch.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.02.2023 r.
- Gaga 2005** Gaga M, Papageorgiou N, Yioungioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, Zervas E, Koulouris NG, Holgate ST. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:954-959.
- Garin 2015** Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, Lara E, Koskinen S, Tobiasz-Adamczyk B, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; pii: glv128. doi: 10.1093/gerona/glv128
- Gergen 2009** Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):447-453
- GINA 2020** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Dostępne online pod adresem: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.02.2023 r.
- GINA 2022** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022.
Dostępne online pod adresem: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
- GUS 2006** Ciecieląg P, Lednicki B, Moskalewicz J, Małgorzata Piekarczyńska 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, Piekarczyńska M, Wieczorkowski R, Zajenowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011.
- GUS 2023** GUS Dziedziczne Bazy Wiedzy. Dostęp online: <http://swaid.stat.gov.pl/SitePages/Strona-GlownaDBW.aspx>, Data ostatniego dostępu: 6.02.2023 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.
- Heaney 2021** Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Chest.* 2021;160(3):814-830. doi:10.1016/j.chest.2021.04.013
- HEDIS 2016** National Committee of Quality Assurance, 2015. HEDIS and performance measures. Dostępne pod adresem: <http://www.ncqa.org/HEDISQualityMeasurement.aspx>.
- Hekking 2015** Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902.
- Hoskins 2000** Hoskins G, McCowan C, Neville RG et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24.
- HTA Consulting 2020** HTA Consulting. Analiza kosztów leczenia pacjentów z astmą oskrzelową i pokrewnymi jednostkami chorobowymi w Polsce. Kraków, 2020. Materiały niepublikowane otrzymane od Wnioskodawcy.
- Jahnz-Różyk 2014** Jahnz-Różyk K. Ekonomia astmy w Polsce – analiza problemu. 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance. Kraków, 15-16.12.2014 r.
- Jahnz-Różyk 2015a** Jahnz-Różyk K. Jak działają programy lekowe – modelowy program dla Polski. Seminarium naukowe: Innowacje w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Warszawa, 18 listopada 2015 r.
- Jahnz-Różyk 2018** Jahnz-Różyk K, Lis J, Warchoń M, Kucharczyk A. Clinical and economic impact of a one-year treatment with omalizumab in patients with severe allergic asthma within a drug programme in Poland. *Pulmonary Medicine* (2018) 18:48.
- Jarvis 2012** Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, Howarth P, Krämer U, Baelum J, Loureiro C, Kasper L, Bousquet PJ, Bousquet J, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67(1):91-8.
- Jassem 2009** Jassem E. Ciężka postać astmy - rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2009; 6:16-19.
- Kerkhof 2021** Kerkhof M, Tran TN, Allehebi R, et al. Asthma Phenotyping in Primary Care: Applying the International Severe Asthma Registry Eosinophil Phenotype Algorithm Across All Asthma Severities. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2021;9(12):4353-4370. doi:10.1016/j.jaip.2021.07.056
- Knudsen 2009** Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma.* 2009;46(1):91-94. doi:10.1080/02770900802524657.
- Komorowski 2011** Komorowski J, Samoliński BK. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie. *Kształcenie Podyplomowe* 2011; 4(1): 22–29.
- Kowalski 2004** Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cirić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE (Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe). *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9(4): 187-195.
- Kupryś-Lipińska 2010** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Niedodiagnozowanie i brak właściwej terapii astmy — badanie populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego (Polska). *Pneumonol Alergol Pol.* 2010;78(1):21-7.

- Kupryś-Lipińska 2016** Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulmonary Medicine* (2016) 16:61.
- Lee 2006** Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE. Gender Differences in IgE-Mediated Allergic Asthma in the Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study. *Journal of Asthma*, 43:179–184, 2006.
- Liebhart 2007** Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):367-74.
- Long 2005** Long AA. Addressing Unmet Needs In Asthma Care. W: Kaliner MA. P&T DIGEST. Asthma Special Supplement to Managed Care 2005; 14(11): 16-23.
- Łukaszyk 2013** Łukaszyk M, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (2): 69-70.
- MPZ 2018** Ministerstwo Zdrowia, Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Dostęp on-line: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf>, data ostatniego dostępu: 12.10.2022 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/04/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
- 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 125/2022/DSM** Zarządzenie nr 125/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30. września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia o zdrowiu – Astma. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji. Warszawa, maj 2020. ISBN: 978-83-956980-3-3. Dostęp on-line pod adresem: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/330/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf
- NFZ 3/2023/DSOZ** Zarządzenie nr 3/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 09-01-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30-03-2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 69/2023/DGL** Zarządzenie Nr 69/2023/DGL z dnia 21-04-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

- Pavord 2012** 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.
- Price 2015** Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, Wenzel SE, Wilson AM, Small MB, Gopalan G, Ashton VL, Burden A, Hillyer EV, Kerkhof M, Pavord ID. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):849-58.
- Price 2016** Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1-12.
- PTA/PTChP 2020** Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Śliwiński P, Moniuszko M, Glück J, Dobek R, Kulus M. Terapia biologiczna astmy – stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7(2): 64–80
- 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.
- Rabe 2022** Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(11):2916-2924.e4. doi:10.1016/j.jaip.2022.06.036
- 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.
- Suruki 2012** Suruki RY, Davis KJ, Ortega HG. Frequency Of Asthma Exacerbation By Severity In Adult Patients Using A US Healthcare Claims Database. MeetingAbstracts.A5227 Conference: American Thoracic Society 2012 International Conference, May 18-23, 2012 • San Francisco, California.
- Sybilski 2015** Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Krzych-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 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.
- UR NFZ 8/2023** Uchwała Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- 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.

- Zaytseva 2021** Zaytseva S., Zaytseva O., Lokshina E., Tomilova A., Voronina O., Murtazaeva O., Mukhortykh V., Tsymbal I. Use of Omalizumab in children in real clinical practice. *European Respiratory Journal* Sep 2021, 58 (suppl 65) PA3918;
- Zeiger 2014** Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, Tran TN. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):741-50.
- Zeiger 2016** Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, Suruki RY, Kawatkar AA. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):120-129.e3.