



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tezpire (tezepelumab)
w ramach programu lekowego
B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy*
(ICD-10: J45, J82)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.38.2023

Data ukończenia: 14.11.2023

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors)
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
ACT	adekwatna terapia porównawcza (ang. appropriate comparator therapy)
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATS	American Thoracic Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BTS	British Thoracic Society
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRP	białko c-reaktywne (ang. c-reactive protein)
CRSwNP	przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok z polipami nosa (ang. chronic rhinosinusitis with nasal polyps)
CTS	Canadian Thoracic Society
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERS	European Respiratory Society
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FeNO	Poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu

FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in the first second)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GEMA	Spanish Asthma Management Guidelines
GINA	Global Initiative for Asthma
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HES	zespół hipereozynofilii (ang. hypereosinophilic syndrome)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICS	glikokortykosteroidy wziewne (ang. inhaled corticosteroids)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IgE	immunoglobulina e
ILCs	wrodzone komórki limfoidalne (ang. innate lymphoid cells)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający β -agoniści (ang. long-acting β -agonists)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LTRA	leki antyleukotrienowe (ang. leukotriene receptor antagonists)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAEPPCC	National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK	natural killer
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)

OCS	doustne glikokortykosteroidy (ang. oral corticosteroids)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMSEAD	Polish Multicenter Study of the Epidemiology of Allergic Diseases
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SABA	krótkodziałający β -agoniści (ang. short-acting β -agonists)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SGQR	St. George's Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	leczenie standardowe (ang. standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSLP	thymic stromal lymphopoietin
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.1.1. TEZ vs. SoC	41
4.2.1.1.1. TEZ vs. Leki biologiczne	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
13.	Źródła.....	76
14.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.09.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.792.2023.16.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tezspire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166
- Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy* (ICD-10: J45, J82)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
Szwecja, S151 85, Södertälje

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.09.2023 r., znak PLR.4500.792.2023.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 11.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tezspire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.10.2023, znak OT.423.1.38.2023.MPK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.10.2023.

W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżność w zapisach uzgodnionego programu lekowego. W dniu 26.09.2023 r skierowano do Ministerstwa Zdrowia pismo w prośbę o wyjaśnienie (znak OT.423.1.38.2023.2.JC). W dniu 10.10.2023 uzyskano odpowiedź (znak PLR2.4504.421.2023.RB) z doprecyzowaniem zapisów.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

1. Analiza Problemu Decyzyjnego. 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”; [redacted]; Kraków 2023.
2. Analiza Kliniczna. 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”; [redacted]; Kraków 2023.
3. Analiza Ekonomiczna. TEZSPIRE (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym”; [redacted]; Kraków 2023.
4. 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”; [redacted]; Kraków 2023.
5. Analiza Racjonalizacyjna: 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”; [redacted]; Kraków 2023.
6. Uzupełnienie analiz: „Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.38.2023.MPK.3 z dnia 10 października 2023 r.”

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tezspire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166
Kod ATC	R03DX11
Substancja czynna	Tezepelumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Zablokowanie TSLP przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych (np. eozynofile we krwi, eozynofile w błonie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13). Jednak mechanizm działania tezepelumabu w astmie nie został ostatecznie ustalony.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)”
Dawkowanie	Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi): Zalecana dawka wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Treść kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jest całkowicie zamaskowana żółtymi prostokątami.]

	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia	<p>[Redacted text]</p>

Źródło: ChPL Tezspire, proponowany program lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2022 Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Tezspire,

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tezspire nie podlegał wcześniej ocenie Agencji

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Tezspire, tezepelumab, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 210 mg, 1, amp.-strzyk. 1,91 ml, GTIN: 05000456076166, [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab) w ramach istniejącego programu lekowego *B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy* (ICD-10: J45, J82). Wnioskowane wskazanie jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego leku Tezspire (tezepelumab).

Ustalona kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2. i 6.3.1. niniejszej AWA) nie budzą zastrzeżeń.

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii tezepelumabem, analitycy Agencji nie zgłaszają uwag względem utworzenia odrębnej grupy limitowej dla ocenianego produktu leczniczego.

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do spełnienia.

Podsumowując, analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: J45 – astma oskrzelowa

- Astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergicznych. ICD-10: J45.0;
- Astma oskrzelowa niealergiczna, ICD-10: J45.1;
- Astma oskrzelowa mieszana, ICD-10: J45.8;
- Astma oskrzelowa nieokreślona, ICD-10: J45.9;

ICD-10: J82 – eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej

- Astma eozynofilowa, ICD-10: J82.1;
- Zespół Löfflera (zapalenie płuc Löfflera), ICD-10: J82.2;
- Eozynofilia (płucna) tropikalna BNO, ICD-10: J82.3;

Astma (inaczej dychawica oskrzelowa) należy do chorób heterogenicznych charakteryzujących się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakterystycznymi objawami dla tej jednostki chorobowej są: przewlekłe zapalenie dróg oddechowych, świszczący oddech, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej oraz kaszel o różnicowanej częstości i nasileniu. Objaw kaszlu jest związany z różnego stopnia utrudnieniami wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. U podłoża tej choroby leży zapalenie dolnych dróg oddechowych, które przebiega z napadową, zmienną obturacją oskrzeli prowokowaną swoistymi i nieswoistymi czynnikami. Astma zazwyczaj pojawia się w dzieciństwie i często trwa przez całe życie. Jej przebieg jest bardzo zmienny z okresami zaostrzeń i rzadziej remisji. Astma oskrzelowa stanowi obecnie najczęstszą przewlekłą chorobę wśród

dzici oraz dorosłych poniżej 40 roku życia. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety.

Źródło: AWA OT.4231.2.2021; Świerczyńska-Krępa 2022 (Interna Szczeklika)

Z uwagi na tak duże zróżnicowanie objawów oraz różne podłoże etiologiczne wyróżnia się endotypy i fenotypy astmy. Z uwagi na etiologię astmę dzieli się na:

- astmę alergiczną, która najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie i często współistnieją z nią inne choroby atopowe a wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni. Podczas badań zwykle uzyskiwane są dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, we krwi wykrywane są alergeny swoiste przeciwciała IgE oraz eozynofilia w płwocinie indukowanej. Charakterystyczna jest również dobra odpowiedź na glikokortykosteroidy (GKS) wziewne.
- astmę niealergiczną, która najczęściej wykrywana jest u osób dorosłych i ma często po-stępujący przebieg. Podczas badań zwykle uzyskiwane są ujemne wyniki testów skórnych, a we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE. Charakterystyczna jest często gorsza odpowiedź na GKS wziewne.

Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Z kolei z uwagi na podłoże molekularne można wyróżnić astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną T2 (T2 high; astmę z zapaleniem typu 2) i bez takiej odpowiedzi (T2 low). Zapalenie typu 2 charakteryzuje się zwiększonym poziomem eozynofili lub podwyższonym poziomem FeNO (poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu) i może mu towarzyszyć atopia, podczas gdy zapalenie inne niż typ 2 charakteryzuje się zwiększoną liczbą neutrofilów.

Źródło: GINA 2023; Świerczyńska-Krępa 2022 (Interna Szczeklika)

Klasyfikacje ciężkości i kontroli astmy – ciężkość astmy nie jest stanem stałym i może ulegać zmianom w przebiegu choroby. Zgodnie z definicją GINA:

- postać łagodna choroby dotyczy chorych z dobrze kontrolowaną astmą leczoną w stopniu 1. lub 2. – doraźne stosowanie GKS wziewnych (formoterol) lub stosowanych podtrzymują-co niskich dawek GKS wziewnych i doraźnie stosowanych SABA (ang. short-acting β -agonists);
- postać umiarkowana astmy jest dobrze kontrolowana przy zastosowaniu leczenia stopnia 3. lub 4. stopnia wg GINA – np. niskich dawek wziewnych GKS-LABA (ang. long-acting β agonist);
- **postać ciężka – astma oskrzelowa niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, ang. inhaled corticosteroids) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby.**

Terminem astma niekontrolowana określa się stan, w którym spełniony zostaje co najmniej jeden z poniższych warunków:

- brak kontroli objawów w ocenie powszechnie stosowanego kwestionariusza ACQ (ang. Asthma Control Questionnaire) lub ACT (ang. Asthma Control Test);
- częste zaostrzenia astmy (>2 w roku trwające co najmniej 3 dni);
- ciężkie zaostrzenia (wymagające hospitalizacji i/lub zastosowania glikokortykosteroidów systemowych);
- przewlekła obturacja dróg oddechowych (FEV1/FVC < 70% lub < 5. percentyla, FEV1 < 80% w teście odwracalności obturacja oskrzelowej);
- pogorszenie astmy kontrolowanej po próbie redukcji wysokich dawek ICS lub GKS systemowych.

Źródło: PTA 2019

Odsetek pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą szacowany jest na poziomie ok. 5%. Niemniej choroba cechuje się uporczywymi objawami i ograniczoną wydolnością wysiłkową, wpływem na zdolność do pracy zarobkowej, częste hospitalizacje, złą jakością życia i lękiem o życie. Pacjenci chorujący na ciężką astmę ponoszą 4-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby i 2-krotnie częściej korzystają z doraźnej pomocy medycznej oraz 4-krotnie częściej są niezdolni do wykonywania pracy zawodowej powyżej 5 dni roboczych w porównaniu z osobami o łagodnym przebiegu choroby. Ciężka, niekontrolowana astma stanowi również poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego z uwagi na wysokie koszty leczenia, bo choć choruje na nią

niewielki odsetek pacjentów, to ich leczenie pochłania ponad 50% środków związanych z opieką na chorych na astmę w ogóle. Z raportu Fińskiego Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej wynika, że roczny koszt leczenia chorego z ciężką astmą jest w Finlandii 13 razy wyższy niż pacjenta z astmą łagodną, a roczne wydatki związane z leczeniem 20% chorych, u których rozpoznano astmę ciężką, stanowiły aż 60% wszystkich kosztów ponoszonych przez państwo na diagnostykę i leczenie astmy. Najdroższe jest leczenie szpitalne. W Stanach Zjednoczonych aż 51,2% wydatków na leczenie astmy stanowią koszty związane z hospitalizacją, 10,5% pochłania pomoc doraźna, 18,4% leczenie ambulatoryjne, a 19,9% to dotacje do leków.

Źródło: Kupryś-Lipińska 2020

Komentarz Analityka Agencji: Podsumowując, przedmiotem niniejszego raportu będzie całościowo ciężka niekontrolowana postać astmy.

Rokowanie

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regularne i odpowiednie, wczesnie rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedynie u nielicznych chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo optymalnego leczenia – najprawdopodobniej jest to związane ze szczególnie nasiloną i postępującą przebudową ściany oskrzeli.

Źródło: Świerczyńska-Krępa 2022 (Interna Szczeklika)

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania astmy ciężkiej różnią się pomiędzy poszczególnymi krajami. W USA częstość występowania astmy szacuje się na 7,6% wśród dorosłych i 8,4% wśród dzieci. W krajach Unii Europejskiej liczby te wynoszą odpowiednio 8,2% oraz 9,4%. Jednak to astma ciężka przykuwa najwięcej uwagi. Relatywnie niewielka grupa chorych, której ona dotyczy, obarczona jest wysokim ryzykiem zaostrzeń, hospitalizacji i śmierci, a także ma nieproporcjonalnie duży udział w generowaniu kosztów i angażowaniu zasobów opieki zdrowotnej. Szacuje się, że 50–80% całkowitych kosztów opieki nad chorymi na astmę i powiązanych z tym innych wydatków może być przypisane chorym na astmę ciężką. **Częstość występowania astmy ciężkiej wśród ogółu chorych na astmę w krajach europejskich ocenia się na 5–10%.** Warto jednak zauważyć, że podstawa tego oszacowania nie jest jasna z kilku powodów. Definicja ciężkiej astmy była z biegiem czasu zmieniana, a szerzej akceptowany przez ekspertów konsensus w tej sprawie pojawił się całkiem niedawno. Ponadto częstość występowania ciężkiej astmy oceniano często na podstawie danych z wyspecjalizowanych ośrodków opiekujących się zazwyczaj ciężko chorymi pacjentami, a rzadko kohortami chorych reprezentatywnymi dla całej społeczności. Rozpowszechnienie ciężkiej niekontrolowanej astmy wśród ogółu chorych na astmę różni się między badaniami i krajami głównie z powodu różnic w przyjętej klinicznej i epidemiologicznej definicji ciężkiej niekontrolowanej astmy. Rozpiętość publikowanych wyników wynosi od 0,7% w Holandii (definicja to hospitalizacja lub krótka terapia doustnymi glikokortykosteroidami (GKS)] do 49,2% w USA (definicja to wynik ACT < 20 w dwóch badaniach w odstępie 6 miesięcy). **W badaniach posługujących się kryteriami ciężkiej niekontrolowanej astmy wg raportu GINA jej rozpowszechnienie wśród ogółu chorych na astmę szacowano między 1,8% a 38,9%.** W związku z tak dużą rozpiętością szacunków wydaje się, że najbliższe prawdy są wyniki uzyskane w ośmiu największych badaniach populacyjnych oceniających kohorty chorych o liczebności od 4755 do 36 649 osób, w których podstawą rozpoznania ciężkiej niekontrolowanej astmy była definicja wg GINA. W tej grupie badań odsetek chorych z ciężką niekontrolowaną astmą wśród wszystkich chorych na astmę wahał się od 3,2% we Francji do 10% w USA. Częstość występowania ciężkiej niekontrolowanej astmy w populacji ogólnej była szacowana na 0,03% w badaniu amerykańskim, w którym ciężką niekontrolowaną astmę rozpoznawano przy co najmniej 2 zaostrzeniach choroby w ciągu roku.

Źródło: PTA/PTChP 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 4. Liczba indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano substancje czynne w ramach Programu Lekowego B.44.

Produkt jednostkowy	Rok								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
5.08.09.0000068 OMALIZUMABUM - INJ. 1 MG	351	400	438	500	579	589	607	657	686
5.08.09.0000132 MEPOLIZUMABUM - INJ. 1 MG	-	-	-	3	186	429	547	670	874

5.08.09.0000170 BENRALIZUMABUM - INJ. 1 MG	-	-	-	-	-	42	249	514	920
5.08.09.0000212 DUPLILUMABUM - S.C. 1 MG	-	-	-	-	-	-	-	-	25

Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr hab. n. med. Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii				
Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych	5000-7000	n.d.	50 -70 %	Szacunki własne, na podstawie doświadczenia w kwalifikacji i obserwacji chorych w programie lekowym
Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych	Ok 35 000	Wartość trudna do oszacowania. Na astmę choruje w Polsce około 2 mln osób, natężenie objawów choroby może być zmienne. Ogółem – do 10% chorych na astmę ma jej postać ciężką. W rubryce obok podano liczbę chorych potencjalnie spełniających aktualne kryteria programu lekowego	W mojej ocenie, około 20% chorych na astmę ciężką konsultowanych pod kątem rozważenia włączenia terapii biologicznej nie spełnia kryteriów umożliwiających włączenie jakiegokolwiek z aktualnie refundowanych leków biologicznych	<ul style="list-style-type: none"> Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92:453 – 458 Raport „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy. Analiza programu lekowego B44”. PTA & Koalicja na rzecz leczenia astmy. 2023 https://koalicja.pta.med.pl/analiza-hta/ [dostęp 19.10.23] Szacunki własne
Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii				
Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych	Ok 10 000	Brak danych	100 -200 (1-2%)	<ol style="list-style-type: none"> GINA2023 Tran TN et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016;116:37–42 Kerkhof Met all: JACI in P, 2021-9: 4353-70 Szacunki własne
Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych	Aktualnie w programie B44 jest leczonych 3100 pacjentów (październik 2023)	Brak danych	483 osoby (ok. 15%)	
Dr n. med. Piotr Dąbrowiecki, Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP				
Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych	Rozpoznanie astma J45 wg NFZ 2.200.000 pacjentów (2019) z tej populacji od 5-10% to chorzy z astmą ciężką.	–	10-15% chorych z astmą ciężką niekontrolowaną	<ul style="list-style-type: none"> Astma ciężka VIA MED/CA Gdańsk 2015 ISBM978-83-7599-9884 Raport Astma oskrzelowa Nowy model zarządzania chorobą nakierowany na wzrost wartości zdrowotnej/SBM 978-83-66723-375
Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie	3,7% z astmą ciężką może mieć postać nie kontrolowaną.	–	10-15% chorych z astmą ciężką niekontrolowaną	

kwalfikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych				
---	--	--	--	--

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw naukowych;
- strony agencji naukowych opracowujących wytyczne kliniczne;
- bazę danych medycznych PubMed.

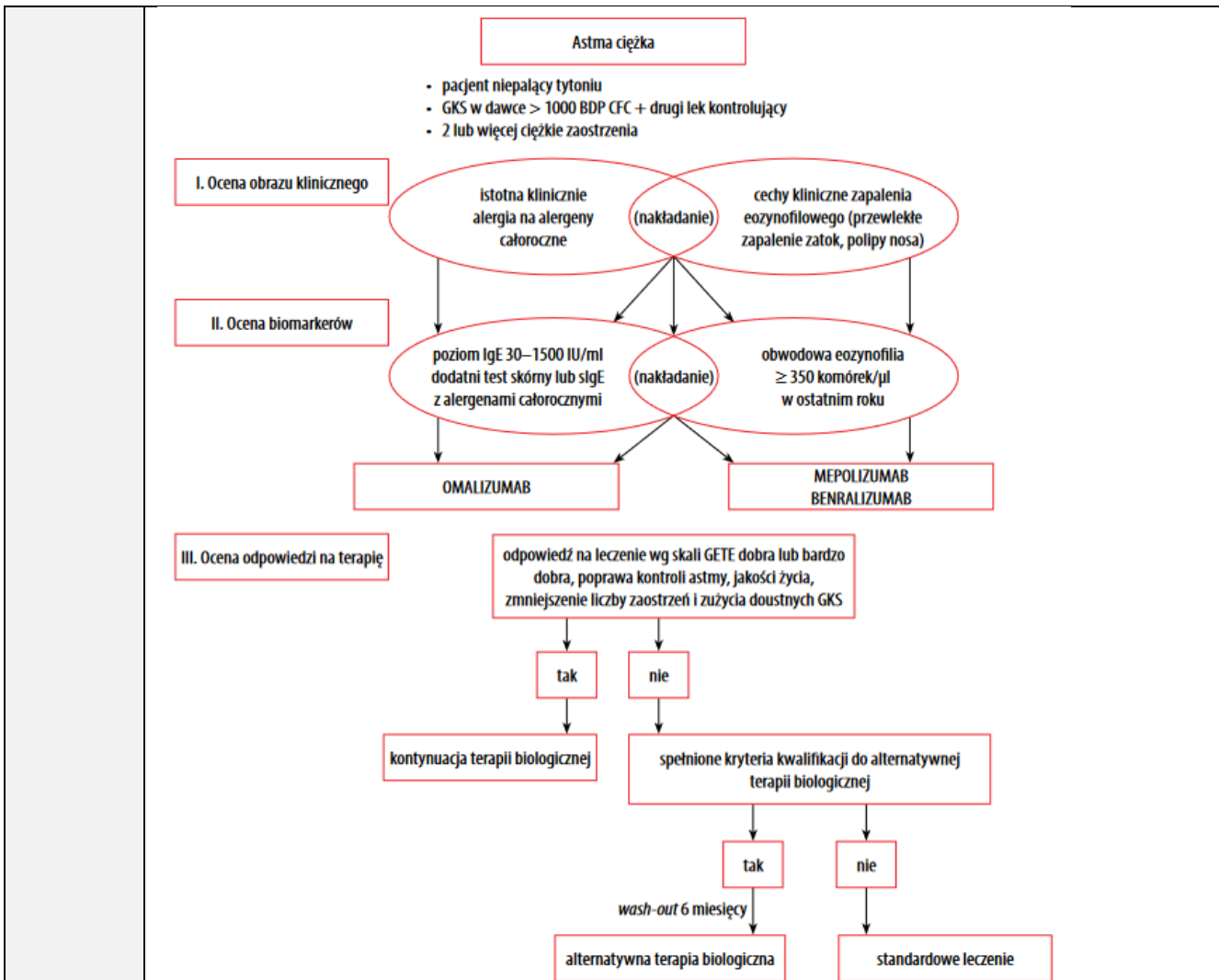
Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.10.2023 r. Uwzględniono wyłącznie dokumenty odnoszące się do leczenia ciężkiej astmy (ang. severe asthma) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych w języku angielskim opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 19.09.2022 r. W stosunku do wytycznych polskich nie zastosowano takiego ograniczenia.

Zidentyfikowano pięć dokumentów towarzystw naukowych lub innych grup eksperckich spełniających przyjęte kryteria, w tym jedno opracowanie polskie (PTA/PTChP 2020) i cztery dokumenty zagraniczne (GINA 2023, Castagnoli 2023, Godbout 2023 oraz Shah 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA/PTChP 2020 Polska	<p>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczące terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce.</p> <p>Chorzy z podejrzeniem ciężkiej postaci astmy powinni być kierowani na konsultację lub znajdować się pod opieką specjalistyczną (specjalista alergolog lub pulmonolog) w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu chorych z astmą ciężką. Pierwszym krokiem oceny endotypu choroby powinno być określenie, czy w jej patomechanizmach przeważa zapalenie typu 2. Według standardów GINA pośrednie markery tego typu zapalenia to liczba eozynofili w krwi obwodowej ≥ 150 komórek/μl, stężenie tlenu azotu w powietrzu wydechowym $FeNO > 20$ ppb, eozynofilia w płwocinie $\geq 2\%$, dobra odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie za pomocą GKS (wziewnych i doustnych). Z praktycznego punktu widzenia istotna jest ocena cech atopii lub alergii w obrazie klinicznym choroby oraz współistnienie alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa. Cechy te, tzw. marsz alergiczny, w wywiadzie są istotne w rozpoznaniu endotypu T2-zależnego i dalszej kwalifikacji do terapii biologicznej. Jeśli taka terapia nie jest osiągalna, to niezależnie od endotypu astmy można zintensyfikować leczenie poprzez zastosowanie wysokich dawek wGKS i dołączenie doustnych GKS. Zanim zostaną włączone doustne GKS, na 5. stopniu intensywności terapii, eksperci zalecają chorym w wieku ≥ 6 lat, z dodatnim wywiadem w kierunku zaostrzeń włączenie <u>tiotropium</u> (w formułacji SpirivaTM Respimat). W leczeniu biologicznym w zależności od endotypu astmy możliwe jest zastosowanie: <u>omalizumabu</u> (anty-IgE) w ciężkiej astmie alergicznej, <u>mepolizumabu</u>, <u>reslizumabu</u> (anty-IL-5) lub <u>benralizumabu</u> (anty-IL-5R) w astmie eozynofilowej i <u>dupilumabu</u> (anty IL-4R) w ciężkiej astmie eozynofilowej T2-zależnej. W przypadku endotypu astmy niezależnego od T2 autorzy standardów GINA zalecają ponowną ocenę techniki inhalacji, potencjalnej ekspozycji na alergeny i zanieczyszczenia, w tym na dym tytoniowy, ocenę współistnienia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, rozstrzeni oskrzeli (pogłębienie diagnostyki obrazowej, w tym HRCT), dołączenie do terapii tiotropium i/lub makrolidów (uwaga: w Polsce obecnie żaden z dostępnych preparatów makrolidów nie ma we wskazaniu takiego zastosowania ani refundacji). Alternatywę może stanowić <u>termoplastyka oskrzeli</u>, w praktyce dostępna wyłącznie w nielicznych ośrodkach specjalistycznych. Ze względu na obciążenia dla pacjenta i systemu opieki zdrowotnej wynikające ze stosowania doustnych GKS, w przypadku astmy ciężkiej intensyfikacja leczenia powinna w pierwszej kolejności uwzględnić włączenie terapii biologicznej, a nie stosowanie doustnych GKS. W przypadku konieczności stosowania doustnych GKS przez co najmniej 3 miesiące wskazane jest skierowanie do poradni osteoporozy i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki. Brakuje badań definiujących jednoznacznie fenotyp lub endotyp pacjentów najlepiej odpowiadających na dany rodzaj terapii biologicznej.</p> <p><i>Zalecenia dotyczące kwalifikacji pacjentów do leczenia wymienionymi lekami biologicznymi sformułowano w oparciu o obowiązujące w momencie tworzenia dokumentu zapisy programu lekowego dedykowanego chorym na astmę. W dokumencie zawarto adnotację, że specjaliści zajmujący się kwalifikacją i terapią pacjentów w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej są zobowiązani do śledzenia aktualizacji i zmian zapisów w treści programu, w związku z czym odstąpiono od przytaczania kryteriów kwalifikacji zamieszczonych w dokumencie oryginalnym.</i></p>



Rysunek 1. Algorytm alokacji pacjenta do terapii biologicznej (PTA/PTChP 2020)

Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.

GINA 2023
Świat

Kluczowe założenia w trudnej do leczenia i ciężkiej astmie u dorosłych i młodzieży wg zaktualizowanych w 2023 roku wytycznych Global Initiative for Astma (GINA).

ICS – wziewne kortykosteroidy; LABA – długodziałające agonisty receptora β_2 -adrenergicznego; LAMA – długodziałające leki antymuskarynowe; LTRA – leki przeciwleukotrienowe; OCS – doustne glikokortykosteroidy;

1. Definicja

Asthma trudna do leczenia to astma, która nie jest kontrolowana pomimo przepisania leczenia ICS-LABA w średnich lub dużych dawkach lub która wymaga leczenia ICS-LABA w dużych dawkach w celu utrzymania dobrej kontroli objawów i ograniczenia zaostrzeń. Nie oznacza to „trudnego pacjenta”.

Asthma ciężka to astma, która nie jest kontrolowana pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii dużymi dawkami ICS-LABA i leczenia czynników ją warunkujących lub która pogarsza się po zmniejszeniu dawki dużych dawek leku. Około 3-10% osób chorych na astmę ma ciężką astmę.

Ciężka astma stanowi duże obciążenie fizyczne, psychiczne, emocjonalne, społeczne i ekonomiczne dla pacjentów. Często wiąże się to z wielochorobowością.

2. Ocena pacjentów

Należy ocenić wszystkich pacjentów z astmą trudną do leczenia, aby potwierdzić rozpoznanie astmy oraz zidentyfikować i opanować czynniki, które mogą przyczyniać się do wystąpienia objawów, złej jakości życia lub zaostrzeń.

Jeśli na każdym etapie leczenia astma nie ulega poprawie, należy zwrócić się o poradę specjalisty.

U pacjentów z utrzymującymi się objawami i (lub) zaostrzeniami pomimo stosowania dużych dawek ICS, należy ocenić fenotyp kliniczny lub zapalny, ponieważ może to pomóc w wyborze leczenia uzupełniającego.

3. Podsumowanie postępowania w ciężkiej astmie

W zależności od fenotypu stanu zapalnego i innych cech klinicznych, leczenie wspomagające ciężkiej astmy obejmuje LAMA, LTRA, azytromycynę w małych dawkach (dorośli) i leki biologiczne stosowane w ciężkiej astmie.

Podtrzymujące OCS w małych dawkach należy rozważać jedynie w ostateczności, jeśli nie ma innej możliwości, ze względu na ich poważne, długoterminowe skutki uboczne.

Należy ocenić reakcję na leczenie dodatkowe, zaprzestań nieskutecznego leczenia i rozważ inne opcje.

Jeśli to możliwe, należy skorzystać ze specjalistycznej wielodyscyplinarnej opieki zespołowej w przypadku ciężkiej astmy.

W przypadku pacjentów z ciężką astmą należy w dalszym ciągu optymalizować opiekę nad pacjentem we współpracy z lekarzem pierwszego kontaktu i biorąc pod uwagę potrzeby społeczne i emocjonalne pacjenta.

Należy zaprosić pacjentów cierpiących na ciężką astmę do zapisania się do rejestru lub badania klinicznego, jeśli są dostępne i istotne, aby pomóc w uzupełnieniu luk w dowodach.

4. Postępowania w ciężkiej astmie (szczegółowo)

Dodatkowe badania mogą być właściwe w celu zidentyfikowania rzadszych chorób współistniejących i rozpoznania różnicowego przyczyniającego się do objawów i/lub zaostrzeń. Badania powinny opierać się na podejrzeniach klinicznych i mogą obejmować: badania krwi: pełną morfologię krwi, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, precypitację grzybów, w tym *Aspergillus*; testy alergiczne na alergenów istotne klinicznie: punktowy test skórny lub swoiste IgE, jeśli nie zostały jeszcze wykonane; inne badania płuc: DLCO; CXR lub CT klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości; badanie gęstości kości ze względu na ryzyko osteoporozy przy częstym leczeniu OCS lub długotrwałym stosowaniu ICS w dużych dawkach.

Następnym krokiem jest ocena fenotypu zapalnego – czy jest to typ 2 wysoki, czy niestabilny.

Zapalenie typu 2 występuje u większości osób chorych na ciężką astmę. Charakteryzuje się obecnością cytokin, takich jak interleukina (IL)-4, IL-5 i IL-13, które często są wytwarzane przez nabyty układ odpornościowy po rozpoznaniu alergenów. Może być również aktywowany przez wirusy, bakterie i substancje drażniące, które stymulują wrodzony układ odpornościowy poprzez produkcję IL-33, IL-25 i limfopoetyna zrzębową grasicy (TSLP) przez komórki nabłonkowe. Zapalenie typu 2 często charakteryzuje się podwyższoną liczbą eozynofili lub podwyższonym FeNO, i może jej towarzyszyć atopia. Podczas gdy zapalenie inne niż typu 2 często charakteryzuje się zwiększoną liczbą neutrofilii. U wielu pacjentów chorych na astmę. Zapalenie typu 2 szybko ustępuje, jeśli wziewne leki stosowane są regularnie i prawidłowo: klasyfikuje się je jako astmę łagodną lub umiarkowaną. W ciężkiej astmie. Zapalenie typu 2 może być stosunkowo odporne na leczenie dużymi dawkami ICS. Może reagować na OCS, ale jego poważne działania niepożądane oznaczają, że należy szukać alternatywnych metod leczenia. U dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo średnich lub dużych dawek ICS w skojarzeniu z LABA lub innymi lekami kontrolującymi, zaostrzenia w wywiadzie w poprzednim roku, wyższa liczba eozynofili we krwi i wyższe poziomy FeNO są związane z większym ryzykiem ciężkich zaostrzeń.

Należy rozważyć możliwość wystąpienia opornego na leczenie zapalenia typu 2, jeśli podczas stosowania przez pacjenta dużych dawek ICS lub codziennych OCS wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- Eozynofile we krwi >150/pl. i/lub
- FeNO >2Oppb. i/lub
- Eozynofile w płwocinie >2%. i/lub
- Astma klinicznie ma podłoże alergenowe

Jeśli u pacjenta nie ma dowodów na utrzymujący się stan zapalny typu 2:

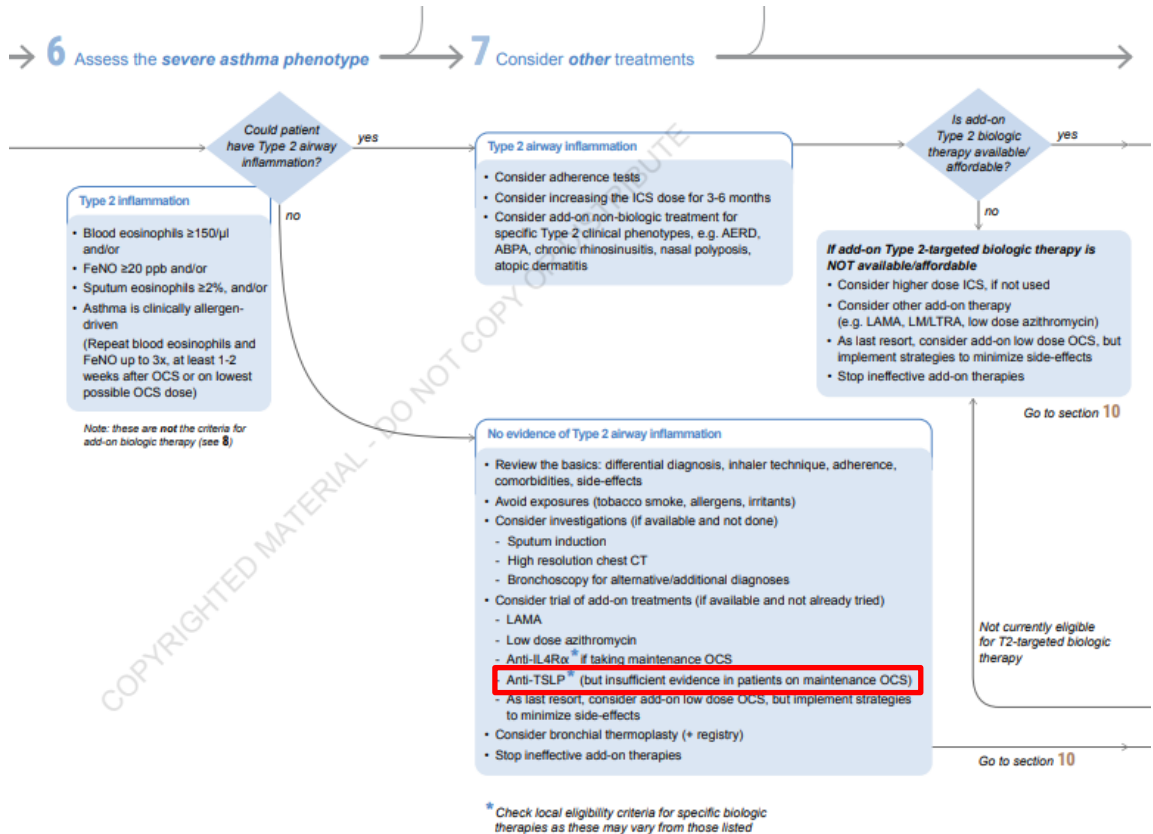
- Należy przejrzeć podstawy pod kątem czynników, które mogą przyczyniać się do wystąpienia objawów lub zaostrzeń: diagnostyka różnicowa, technika inhalacyjna, przyczepność, choroby współistniejące, skutki uboczne leków.
- Zaleca się unkanie odpowiedniego narażenia (dym tytoniowy, zanieczyszczenia, alergeny, substancje drażniące, infekcje).
- Należy rozważyć dodatkowe badania diagnostyczne (jeśli są dostępne i jeszcze nie wykonane): wywołanie płwociny w celu potwierdzenia fenotypu zapalnego, CT klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości, bronchoskopia w celu wykluczenia nietypowych chorób współistniejących lub alternatywnych rozpoznań, takich jak tchawiczooobronchomalacja lub zwężenie podgłośnia: laryngoskopia funkcjonalna w przypadku indukowanej niedrożności krtani.
- Należy rozważyć próbę leczenia uzupełniającego, jeśli jest dostępna i nie została jeszcze wypróbowana (należy sprawdzić lokalne kryteria kwalifikowalności i płatnika dla konkretnych terapii, ponieważ mogą się one różnić od wymienionych):
 - - LAMA jako samodzielny inhalator lub potrójna terapia skojarzona,
 - - Azytromycyna w małych dawkach (dorośli), ale najpierw należy sprawdzić płwocinę pod kątem atypowych prątków sprawdzić EKG pod kątem długiego OTC (i sprawdzić ponownie po miesiącu leczenia) i rozważyć potencjalną oporność na antybiotyki,
 - -Anty-IL4Rα w przypadku podejmowania konserwacji OCS,
 - -**Anty-TSLP** (limfopoetyna zrzębu grasicy), ale niewystarczające dowody u pacjentów przyjmujących podtrzymujące OCS,
 - W ostateczności należy rozważyć dodanie małej dawki OCS, ale wdrożyć strategię takie jak leczenie co drugi dzień, aby zminimalizować skutki uboczne.
- Należy rozważyć termoplastykę oskrzeli w ramach rejestracji. Jednak dowody na skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo są ograniczone.
- Należy zatrzymać nieskuteczne terapie dodatkowe.
- Należy kontynuować optymalizację leczenia.

Jeśli jest dostępny i niedrogi, należy rozważyć dodatkowe leczenie biologiczne ukierunkowane na typ 2 u pacjentów z zaostrzeniami i/lub słabą kontrolą objawów pomimo przyjmowania co najmniej dużych dawek ICS-LABA, u których występują biomarkery alergiczne lub eozynofilowe lub którzy wymagają leczenia OCS w leczeniu podtrzymującym. W stosownych przypadkach należy wykonać badanie pod kątem infekcji pasożytniczej i przed rozpoczęciem leczenia zastosować leczenie, jeśli występuje.

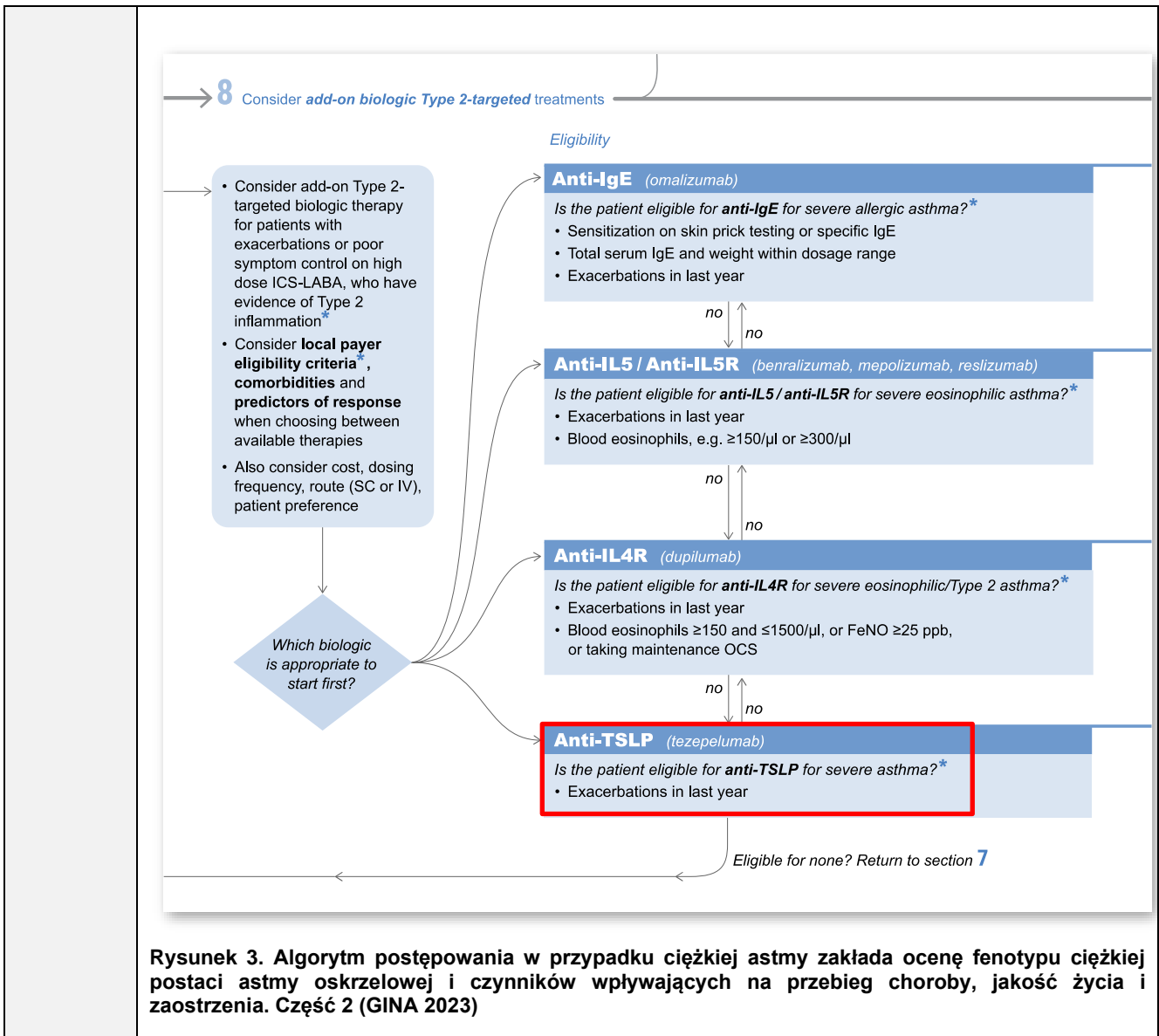
Należy rozważyć, czy zacząć najpierw od anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R α czy anti-TSLP. Przy wyborze pomiędzy dostępnymi terapiami, rozważ następujące:

- Czy pacjent spełnia kryteria kwalifikowalności lokalnego płatnika?
- Choroby współistniejące typu 2, takie jak atopowe zapalenie skóry, polipowatość nosa
- Czynniki prognostyczne odpowiedzi na astmę (patrz poniżej)
- Koszt
- Częstotliwość dozowania
- Droga podawania (IV lub SC: możliwość samodzielnego podania)
- Preferencje pacjenta.

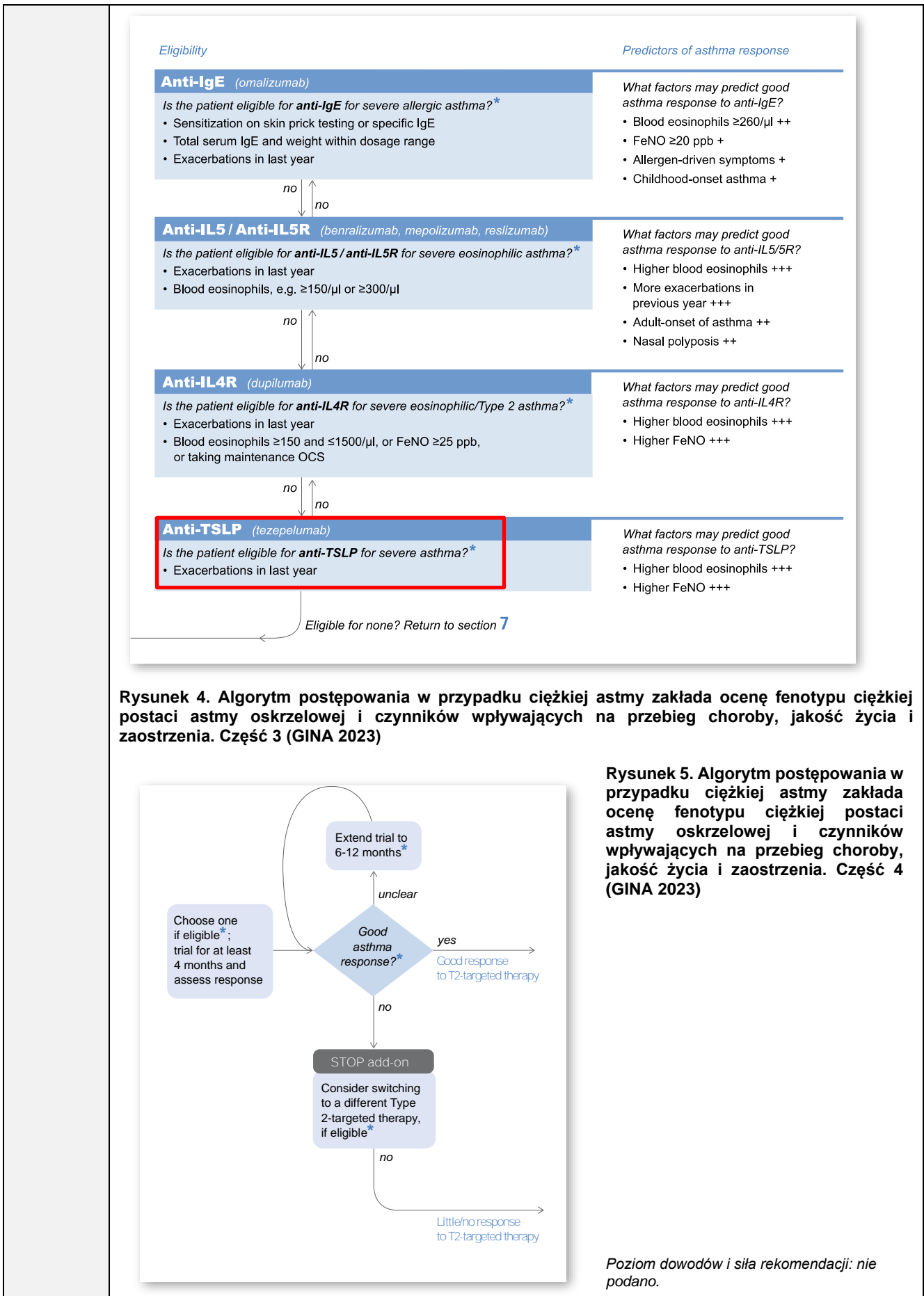
Zawsze należy sprawdzać kryteria kwalifikacyjne lokalnego płatnika do terapii biologicznej, ponieważ mogą się one znacznie różnić. GINA zaleca jednak stosowanie terapii biologicznej jedynie u pacjentów z ciężką astmą, i dopiero po optymalizacji leczenia. W przypadku każdej terapii biologicznej należy przestrzegać instrukcji producenta i/lub organu regulacyjnego dotyczących przechowywania i czasu trwania monitorowania po podaniu.



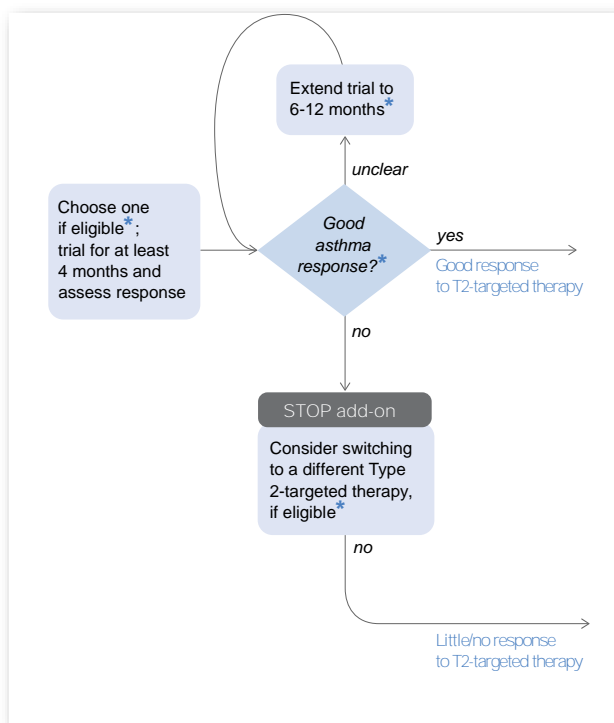
Rysunek 2. Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia. Część 1 (GINA 2023)



Rysunek 3. Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia. Część 2 (GINA 2023)



Rysunek 4. Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia. Część 3 (GINA 2023)



Rysunek 5. Algorytm postępowania w przypadku ciężkiej astmy zakłada ocenę fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i czynników wpływających na przebieg choroby, jakość życia i zaostrzenia. Część 4 (GINA 2023)

Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.

<p>Godbout 2023 Kanada</p>	<p>Konsensus kanadyjskich ekspertów dotyczący najlepszych praktyk w zakresie optymalnego skierowania i odpowiedniego leczenia ciężkiej astmy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dostęp do leczenia biologicznego jest podstawowym warunkiem poprawy wyników leczenia pacjentów z ciężką astmą w Kanadzie [konsensus 97%]; Wybór leku biologicznego powinien być podyktowany fenotypem pacjenta (w tym wywiadem klinicznym np. zaostrzeniami, wiekiem wystąpienia), chorobami współistniejącymi, oceną biomarkerów i wynikami spirometrii [konsensus 100%]; Kolejne wytyczne kanadyjskie dedykowane chorym na astmę ciężką powinny zawierać pragmatyczne i praktyczne wskazówki dotyczące rozpoczęcia i wyboru leku [konsensus 97%] <p>Podsumowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni aktywnie identyfikować pacjentów z podejrzeniem ciężkiej astmy w celu optymalizacji (w tym odpowiedniego skierowania). Aby zidentyfikować potencjalnych pacjentów z ciężką astmą, należy skorzystać z usług apteki (lokalnej lub szpitalnej). Pacjenci z astmą, u których w przeszłości nadużywano SABA i/lub powtarzanych terapii OCS, powinni zostać zbadani pod kątem ciężkiej astmy. Dostęp do narzędzi diagnostycznych (w tym spirometrii, badania czynności płuc itp.) w ciągu 4 tygodni od złożenia wniosku powinien być oczekiwanym standardem w Kanadzie. W całej Kanadzie powinna obowiązywać spójna ścieżka kierowania pacjentów z podejrzeniem ciężkiej astmy, z jasno określonymi kryteriami i akceptowalnym czasem oczekiwania. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać edukację na temat astmy. Wybór terapii biologicznej powinien być podyktowany fenotypem choroby, na który wpływa wywiad kliniczny, choroby współistniejącej, biomarkerów i badań spirometrycznych. <u>Rozpoczęcie terapii biologicznej powinno nastąpić w ciągu 2–4 tygodni od jej zatwierdzenia.</u> Należy stworzyć ogólnokanadyjskie zbiory danych na temat ciężkiej astmy. Pacjenci powinni mieć możliwość współpracy z pracownikami służby zdrowia za pośrednictwem wspólnych narzędzi podejmowania decyzji w celu opanowania objawów i kontrolowania astmy. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>																				
<p>Castagnoli 2023 Włochy</p>	<p>Opracowanie włoskie podsumowujące najnowsze postępy w leczeniu astmy, koncentrując się na nowatorskich podejściach do astmy dziecięcej</p> <p>W ostatnich latach opracowano różne wysoce skuteczne terapie dodatkowe w leczeniu ciężkiej astmy, w tym przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko szlakom zapalnym typu 2. Te terapie biologiczne są obecnie zalecane jako leczenie uzupełniające pierwszego rzutu również w populacji pediatrycznej. Wykazano, że terapie te są skuteczne i dobrze tolerowane. W obliczu rosnącej liczby dostępnych leków biologicznych dla dzieci i młodzieży wybór jednego z nich może stanowić wyzwanie.</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">Ages 6-11 years</td> <td colspan="2">Age ≥12 years</td> </tr> <tr> <td></td> <td>EOS <150 cells/µL</td> <td>EOS ≥150 cells/µL</td> <td>EOS <150 cells/µL</td> <td>EOS ≥150 cells/µL</td> </tr> <tr> <td>FeNO <20 ppb</td> <td>Omalizumab¹</td> <td>Dupilumab² Omalizumab¹ Mepolizumab</td> <td>Omalizumab¹ Tezepelumab</td> <td>Benralizumab Dupilumab² Mepolizumab Omalizumab¹ Tezepelumab</td> </tr> <tr> <td>FeNO ≥20 ppb</td> <td>Dupilumab² Omalizumab¹</td> <td>Dupilumab² Omalizumab¹ Mepolizumab</td> <td>Dupilumab² Omalizumab¹ Tezepelumab</td> <td>Benralizumab Dupilumab² Mepolizumab Omalizumab¹ Tezepelumab</td> </tr> </table> <p>Note: Agents ordered alphabetically within each group Abbreviations: serum eosinophils (EOS), fractional exhaled nitric oxide (FeNO) ¹ Omalizumab only for allergic asthma (all other agents can be considered for both allergic and non-allergic asthma) ² Dupilumab only if EOS<1500 cells/µL</p> <p>Rysunek 6. Sugerowany algorytm wyboru leku biologicznego w leczeniu ciężkiej astmy u dzieci.</p> <p>Tezepelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które atakuje i blokuje limfopoetynę zrebłu grasicy (TSLP). Jako czynnik alarmujący, TSLP, cytokina pochodząca z nabłonka dróg oddechowych, może aktywować szlaki zapalne typu 2. Tezepelumab został zatwierdzony w 2021 r. do stosowania u młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) oraz dorosłych chorych na ciężką astmę, niezależnie od endotypu i fenotypu. W pięciu badaniach klinicznych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tezepelumabu. Warto zauważyć, że jedynie badanie NAVIGATOR obejmowało pacjentów pediatrycznych (w wieku 12–17 lat). W tym badaniu uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tezepelumab lub placebo</p>		Ages 6-11 years		Age ≥12 years			EOS <150 cells/µL	EOS ≥150 cells/µL	EOS <150 cells/µL	EOS ≥150 cells/µL	FeNO <20 ppb	Omalizumab ¹	Dupilumab ² Omalizumab ¹ Mepolizumab	Omalizumab ¹ Tezepelumab	Benralizumab Dupilumab ² Mepolizumab Omalizumab ¹ Tezepelumab	FeNO ≥20 ppb	Dupilumab ² Omalizumab ¹	Dupilumab ² Omalizumab ¹ Mepolizumab	Dupilumab ² Omalizumab ¹ Tezepelumab	Benralizumab Dupilumab ² Mepolizumab Omalizumab ¹ Tezepelumab
	Ages 6-11 years		Age ≥12 years																		
	EOS <150 cells/µL	EOS ≥150 cells/µL	EOS <150 cells/µL	EOS ≥150 cells/µL																	
FeNO <20 ppb	Omalizumab ¹	Dupilumab ² Omalizumab ¹ Mepolizumab	Omalizumab ¹ Tezepelumab	Benralizumab Dupilumab ² Mepolizumab Omalizumab ¹ Tezepelumab																	
FeNO ≥20 ppb	Dupilumab ² Omalizumab ¹	Dupilumab ² Omalizumab ¹ Mepolizumab	Dupilumab ² Omalizumab ¹ Tezepelumab	Benralizumab Dupilumab ² Mepolizumab Omalizumab ¹ Tezepelumab																	

i obserwowani pod kątem ostrych zaostrzeń astmy przez 52 tygodnie. W grupie leczonej tezepelumabem wykazano istotnie mniejszą częstość rocznych zaostrzeń astmy w porównaniu z grupą placebo (współczynnik częstości 0,44, 95% CI 0,37–0,53). Ogólnie rzecz biorąc, tezepelumab skutecznie poprawiał kontrolę astmy i czynność płuc, co miało pozytywny wpływ na jakość życia. Ponadto terapia tezepelumabem zmniejszyła liczbę eozynofili we krwi, poziomy IgE i FeNO, co sugeruje szerokie spektrum działania w blokowaniu szlaków zapalnych typu 2. Wyniki tego badania były porównywalne z wynikami innych badań, w których uczestniczyły wyłącznie osoby dorosłe. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania, tezepelumab był dobrze tolerowany, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów, bóle pleców i zapalenie gardła. Warto zauważyć, że w analizie podgrup ograniczonej do młodzieży (n=41) współczynnik częstości występowania ciężkich zaostrzeń faworyzował tezepelumab (0,70, 95% CI 0,34–1,46), ale z szerokim przedziałem ufności, potencjalnie ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów pediatrycznych w tej grupie wiekowej.

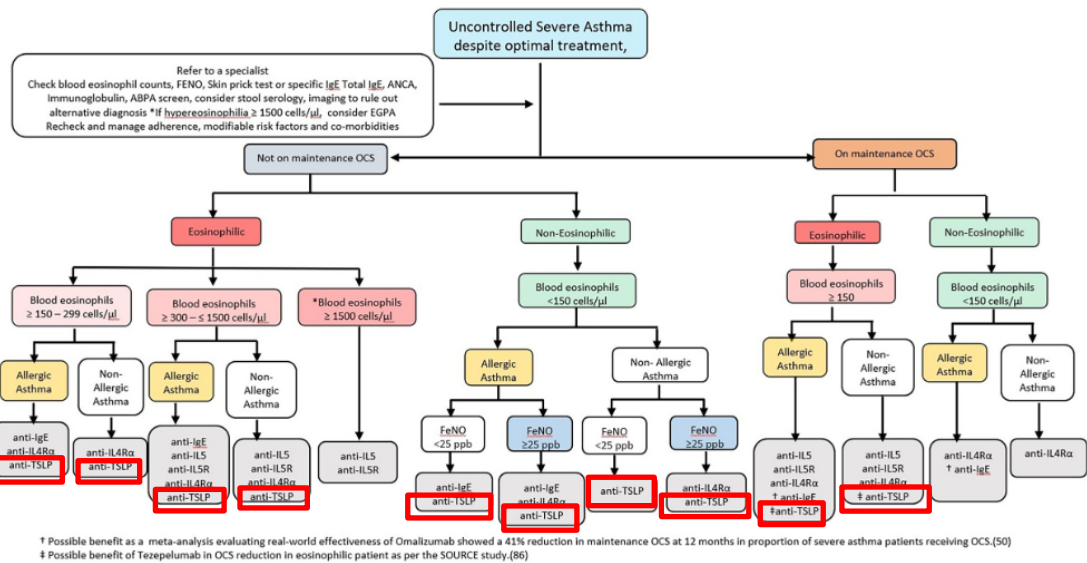
Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.

Stanowisko NIHR Respiratory Biomedical Research Centre odnośnie leczenia lekami biologicznymi ciężkiej postaci astmy.

U pacjentów z ciężką astmą, u których występują częste zaostrzenia, słabo kontrolują objawy lub są uzależnieni od OCS, należy rozważyć dalszą terapię biologiczną. Wszystkie sześć dostępnych obecnie leków biologicznych skutecznie zwalczą ciężką astmę eozynofilową T2. W przeciwieństwie do nieopodkowanych na T17, IL-23 i leki przeciw neutrofilom, celowanie w cytokiny pochodzące z nabłonka okazało się korzystne u osób z astmą eozynofilową T2 wysoką i nieeozynofilową T2 niską. Nie ma bezpośrednich, randomizowanych, kontrolowanych badań (RCT) porównujących te leki biologiczne w leczeniu ciężkiej astmy, co skutkuje niedoborem wysokiej jakości dowodów wspierających i ukierunkowujących podejmowanie decyzji klinicznych. Kwalifikacja do terapii biologicznej zależy od kryteriów licencyjnych, kryteriów lokalnego płatnika i przystępności cenowej, które różnią się w zależności od regionu i kraju. Kwalifikowalność obejmuje wiek, liczbę zaostrzeń w poprzednim roku, regularne stosowanie OCS, kontrolę astmy, jakość życia, czynność płuc, biomarkery (liczba eozynofili we krwi, FeNO i całkowite stężenie w surowicy oraz IgE swoiste dla alergenu) oraz choroby współwystępujące (np. polipowatość nosa), atopowe zapalenie skóry) wraz z kosztami. Należy zawsze brać pod uwagę preferencje pacjenta, które można dodatkowo określić na podstawie częstotliwości dawkowania i drogi podawania.

Wszystkie licencjonowane leki biologiczne – omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab i **tezepelumab** – są przepisywane jako terapia wspomagająca osobom chorym na ciężką astmę, u których często występują zaostrzenia i wykazują objawy zapalenia T2. **Tezepelumab** jest również zalecany w leczeniu osób bez zapalenia dróg oddechowych T2. Ponadto przepisywane są leki biologiczne, aby umożliwić stopniowe zmniejszanie dawki OCS i zmniejszenie przyszłego ryzyka powikłań związanych ze stosowaniem kortykosteroidów.

Shah 2023
Wielka Brytania



Rysunek 7. Drzewo decyzyjne, od którego leku biologicznego należy rozpocząć, w oparciu o aktualną terapię, biomarkery stanu zapalnego (eozynofile we krwi i FeNO) oraz chorobę alergiczną. To drzewo decyzyjne opiera się na aktualnych dowodach i zakłada równy dostęp do wszystkich licencjonowanych leków biologicznych; nie uwzględnia preferencji pacjenta, drogi podawania, częstotliwości dawkowania ani kosztów.

Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano.

Zgodnie z zaleceniami autorów dokumentu Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) dotyczącego terapii biologicznej w leczeniu astmy oskrzelowej w Polsce w przypadku ciężkiej postaci astmy, na 5. stopniu drabiny terapeutycznej (po nieskuteczności leczenia 4. stopnia – pośrednie i wysokie dawki wziewnych GKS + LABA) pacjenci powinni być skierowani do specjalistycznego ośrodka celem dalszego postępowania. Dostępne opcje zintensyfikowanego leczenia na tym etapie uwzględniają dodanie tiotropium, terapii anty-IgE (omalizumab), anty-IL-5 (mepolizumab, reslizumab) lub anty-IL-5Rα (benralizumab). Wśród pozostałych metod terapeutycznych wyróżnia się możliwość przeprowadzenia termoplastyki oskrzeli. Ostatnią opcją leczniczą jest włączenie GKS w postaci systemowej. Ekspertsi podkreślają jednak, że intensyfikacja leczenia u chorych z ciężką postacią astmy powinna w pierwszej kolejności uwzględniać

terapię biologiczną, a nie systemową terapię GKS. W dokumencie zawarto informację, że specjaliści zajmujący się kwalifikacją i terapią pacjentów w ramach programu lekowego leczenia astmy ciężkiej są zobowiązani do śledzenia aktualizacji i zmian zapisów w treści programu, w związku z czym odstępiono od przytaczania kryteriów kwalifikacji zamieszczonych w dokumencie programu lekowego. W dokumencie nie zamieszczono informacji o możliwości zastosowania tezpelumabu w przedmiotowym wskazaniu. Najprawdopodobniej z uwagi na fakt, iż wytyczne zostały opublikowane dwa lata przed rejestracją leku.

Z kolei zgodnie z wytycznymi zagranicznymi (GINA 2023, Godbout 2023, Castagnoli 2023, Shah 2023), jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długo-działające β_2 -mimetyki lub glikokortykosteroidy doustne. Niemniej jednak te ostatnie zaleca się podawanie w małych dawkach, jedynie w ostateczności, jeśli nie ma innej możliwości, ze względu na ich poważne, długoterminowe skutki uboczne. Z kolei w przypadku terapii rekomendowanych jako leczenie uzupełniające do SoC dla pacjentów z ciężką astmą możliwe do zastosowania są:

- leki biologiczne:
 - **anty-TSLP – tezpelumab**: w przypadku wszystkich pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą;
 - **anty-IgE – omalizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną;
 - **anty-IL5**:
 - **mepolizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną;
 - **reslizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 18 lat z ciężką eozynofilową astmą;
 - **anty-IL5R – benralizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną;
 - **anty-IL4R α – dupilumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą niekontrolowaną w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat, dla których charakterystyczne są FeNO ≥ 20 ppb i/lub poziom eozynofilów $\geq 150/\mu\text{l}$).
- leki niebiologiczne:
 - **LAMA (ang. long-acting muscarinic antagonists, długodziałający antagoniści muskarynowi) – bromek tiotropium** – jako samodzielny lek lub potrójnie terapia skojarzona;
 - **azytromycyna** – w małych dawkach (dorośli), ale najpierw należy sprawdzić płwocinę pod kątem atypowych prątków sprawdzić EKG pod kątem długiego OTC (i sprawdzić ponownie po miesiącu leczenia) i rozważyć potencjalną oporność na antybiotyki,
 - **GKS doustne w niskich dawkach** – u niektórych pacjentów z ciężką astmą jako ostatnia opcja leczenia;
- **termoplastyka oskrzeli** – w przypadku niektórych dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy. Jednak dowody na skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo są ograniczone;
- zatrzymanie nieskutecznych terapii dodatkowych;
- kontynuacja optymalizacji leczenia;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii	Dr n. med. Piotr Dąbrowiecki, Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku astmy ciężkiej farmakoterapia wziewna nie zapewnia właściwej kontroli objawów; Stosowanie systemowych GKS wiąże się ze zwiększonym ryzykiem właściwych dla tej grupy leków objawów niepożądanych – dotyczy to także krótkich kursów leczenia (por. Price DB et al. J Asthma Allergy. 2018;11:193-204). 	Bardzo dużo danych, dotyczących mediatorów zapalenia w astmie, podziały na endotypy i fenotypy choroby, często zmieniające się w czasie, zmienność biomarkerów. Aktualnie dostępne leki biologiczne w programie astmy ciężkiej nie pokrywają terapeutycznie zapalenia nie T2 (non T).	-
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie dostępności leczenia biologicznego poprzez zwiększenie liczby ośrodków uprawnionych do prowadzenia tej formy terapii. Obecnie leczenie to ograniczone jest do specjalistycznych ośrodków prowadzących programy lekowe. Rekomendowane są działania zmierzające do umożliwienia stosowania leczenia biologicznego astmy także w ramach AOS w większej liczbie placówek; Bariera ekonomiczna: nieadekwatna wycena świadczeń związanych z realizacją programu. 	Wprowadzenie leku do przedmiotowego programu lekowego poprawi dostępność pewnej grupy chorych na astmę ciężką do nowoczesnego leczenia.	W Polsce tylko 3100 pacjentów z astmą ciężką jest leczonych biologicznie. Szerszy i szybszy dostęp do terapii biologicznej pozwoliłby ograniczyć i/ość zaostrzeń choroby oraz zmniejszy/by znacząco używanie doustnych sterydów (nawet jeden kurs doustnej sterydoterapii zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo naczyniowego, zaburzeń w osi przysadka kora nadnerczy oraz ekspresji cukrzycy). Podanie leków biologicznych pacjentowi z astmą ciężką zmniejsza koszty opieki nad chorym ale przede wszystkim zmniejsza koszty zdrowotne chorego.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Leczenie biologiczne powinno być włączane po wnikliwej obserwacji pacjenta i właściwym udokumentowaniu ciężkiego przebiegu choroby i zaostrzeń. Niezbędne jest właściwe przeprowadzenie diagnostyki różnicowej objawów obturacyjnych ze strony dolnych dróg oddechowych.	Nie widzę. Program lekowy B44 prowadzony jest w ośrodkach, posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu astmy.	Występowanie niewielkiej ilości pacjentów z astmą ciężką nie-Th2 zależną jest powiązana z trudnością w diagnozie. Porównując do populacji pacjentów z astmą ciężką z zapaleniem Th2, brak jest wśród pacjentów nie-Th2 występowania specyficznych objawów choroby. Dokładna diagnoza z wykorzystaniem obserwacji własnych pacjenta (dzienniczki pomiarowe, użycie pikfometrów) byłoby pomocne w celu prawidłowego zastosowania leczenia grupie pacjentów z astmą ciężką nie Th2 zależną.

Ekspert	Dr hab. n. med. Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii	Dr n. med. Piotr Dąbrowiecki, Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Rozszerzenie programu lekowego B44 o tezepelumab – przy proponowanych kryteriów włączenia do terapii tym lekiem – pozwoli na włączenie leczenia biologicznego u tych chorych na astmę ciężką, którzy nie spełniają kryteriów włączenia leczenia żadnym z aktualnie dostępnych preparatów, tj. u chorych nie wykazujących typowych cech ciężkiej astmy IgE-zależnej bądź astmy z dominującym fenotypem eozynofilowym.	Pacjenci z rozpoznanym typem neutrofilowym astmy lub pacjenci, u których stwierdzono brak skuteczności dotychczas stosowanych leków biologicznych.	Tezepelumab jest lekiem biologicznym który wykazuje redukcję zaostrzeń w szerokiej populacji pacjentów z astmą ciężką. Terapia tezepelumabem prowadzi do szybkiej poprawy w zakresie czynności płuc, jakości życia i kontroli choroby, a efekt terapeutyczny utrzymuje się przez cały okres leczenia. Bardzo istotne jest że Tezepelumab na profil bezpieczeństwa zbliżony do placebo.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Istnieje możliwość nieuzyskania zadowalających efektów terapii tezepelumabem w przypadku błędnie przeprowadzonej diagnostyki różnicowej, czyli niewykluczenia innych istotnych chorób płuc mogących dawać objawy obturacji.	Mechanizm działania tezepelumabu, (na szczycie kaskady zapalenia) powoduje, że wielu pacjentów z astmą ciężką będzie mogło być leczonych tym lekiem.	Astma jest choroba heterogenną. Stan zapalny obserwowany w przebiegu astmy jest bardzo złożony. U pacjentów z astmą może być aktywowanych wiele mechanizmów zapalnych, a dominujący endotypy może z czasem ulec zmianie. Na zmianę fenotypu mogą wpływać zmiany terapii, adherencja, zaostrzenia (i ich ciężkość), ekspozycja na alergeny czy też ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza (w Polsce od lat obserwujemy ponadnormatywne stężenia pyłów zawieszonych i tlenków azotu a w zakresie węglowodorów aromatycznych - benzopiren - jesteśmy liderem europejskim). Oceniany lek działa u podstawy procesu zapalenia w astmie. Zapobiega inicjacji procesu zapalnego i jego podtrzymaniu. Dzięki temu mechanizmowi działania, Tezepelumab hamuje jednocześnie wiele endotypów zapalnych w astmie.

Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby

Ekspert kliniczny	Punkt końcowy	Minimalna istotna kliniczne różnica
Dr hab. n. med. Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie liczby zaostrzeń wymagających stosowania systemowych GKS; • Wydłużenie czasu do wystąpienia kolejnego zaostrzenia; • Redukcja dawki lub całkowite odstawienie systemowych GKS; • Poprawa jakości życia mierzona kwestionariuszem miniAQLQ; • Poprawa kontroli objawów astmy oceniana kwestionariuszem ACQ; • Poprawa parametrów wentylacyjnych płuc (FEV1, FVC, FEV1/FVC) 	MCID miniAQLQ oraz w ACQ: ≥ 0.5 MCID dla FEV1=11%, dla FVC=13%, dla FEV1/FVC – normalizacja wartości [proponycje przedstawione w artykule przeglądowym; M. Bonini i wsp. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. European Respiratory Review 2020 29: 190137; DOI: 10.1183/16000617.0137-2019]

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii	<ul style="list-style-type: none"> FEV1 (czynność płuc) PEF (czynność płuc) AQLQ-S (jakość życia) ACQ-7 (kontrola objawów) Liczba zaostrzeń Doustne glikokortykosteroidy (jeśli były stosowane) 	<ul style="list-style-type: none"> Poprawa o 230 ml zmiennosc PEF<20% Poprawa ≥0,5 pkt Poprawa ≥0,5 pkt o 1 na rok o 5 mg na dobę w przeliczeniu na encorton
Dr n. med. Piotr Dąbrowiecki, Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP	Zmniejszenie ilości zaostrzeń choroby, zmniejszenie dawek doustnych sterydów OGKS lub całkowite odstawienie terapii OGKS.	Zmniejszenie ilości zaostrzeń choroby o połowę, 50% zmniejszenie dawek doustnych sterydów OGKS.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia a najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. n. med. Marcin Kurowski, Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Leczenie wziewne (bronchodylatory tacyjne i przeciwzapalne)	80-90%	80-90%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dotyczy przypadków rozpoznanych, nie uwzględniam problemu niedodiagnozowania astmy; szacunki własne.
	Leczenie doustne (leki antyleukotrienne)	40-50%	40-50%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Odsetek pacjentów, u których obserwuje się odpowiedź na to leczenie; szacunki własne
	Systemowe GKS	50-90%	50-90%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Obejmuje zarówno stosowanie GKS w krótkotrwałych wstawkach w zaostrzeniach, jak i przewlekłe; szacunki własne, wartości trudne do oszacowania, szczególnie w leczeniu rejonowym. Obserwuje się stały wzrost stosowania systemowych GKS u chorych na astmę: por. https://hta.pl/pl/wp-content/uploads/sites/7/2021/05/Analiza_kosztow_leczenia_pacjentow_z_astma.pdf data dostępu: 05.08.2021
Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowa w dz. alergologii	Omalizumab	25%	3-4%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Astma alergiczna Ig-E zależna
	Mepolizumab	30%	2%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Astma eozynofilowa
	Benralizumab	35%	2%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Astma eozynofilowa
	Dupilumab	10%	1%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Astma alergiczna IgE zależna (jedna ścieżka) i astma t-T2 zależna (druga ścieżka)
Dr n. med. Piotr Dąbrowiecki, Przewodniczący Polskiej Federacji Stowarzyszeń	Terapia omalizumabem	15%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dane z poradni leczenia astmy ciężkiej WIM Klinika eh inf i aleraologii
	Terapia mepolizumabem	30%	25%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Terapia benralizumabem	40%	35%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Chorych na Astmę, Alergię i POChP	Terapia dupilumabem	15%	10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-----------------------------------	---------------------	-----	-----	--------------------------	--------------------------	--

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 71N), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej są preparaty:

- stosowane w ramach leczenia doraźnego:
 - **β-mimetyki krótkodziałające** – fenoterol (Berotec N), salbutamol (Aspulmo, Buventol easyhaler, Sabumalin, Salbutamol hasco, Ventolin),
 - **leki przeciwcholinergiczne** – ipratropium (Atrodil, Atrovent, Atrovent N, Ipravent Inhaler),
 - **doustne glikokortykosteroidy** – prednizon (Encorton), prednizolon (Encortolon, Predasol), metyloprednizolon (Depo-medrol, Medrol, Meprelon, Metypred, Solu-medrol),
- kontrolującego przebieg choroby:
 - **β-mimetyki długodziałające, tzw. LABA** – formoterol (Foradil, Zafiron, Oxodil PPH, Atimos, Forastmin, Formoterol Rasyhaler, Oxis Turbohaler), salmeterol (Asmetic, Pulmoterol, Serevent, Serevent Dysk),
 - **wziewne glikokortykosteroidy** – budezonid (BDS N, Benodil, Budesonide Easyhaler, Budezonid LEK-AM, Budiair, Budixon Neb, Miflonide Breezhaler, Nebbud, Pulmicort, Pulmicort Turbohaler), cyklezonid (Alvesco), flutykazon (Flutixon, Flixotide, Flixotide Dysk, Flutixon, Flurhinal),
 - **leki przeciwcholinergiczne, leki przeciwleukotrienowe tzw. LTRA** – montelukast (Asmenol, Astmodil, Milukante, Monkasta, Montelukast Bluefish, Montelukast Sandoz, Orilukast, Promonta, Romilast),
 - **długodziałający antagoniści muskarynowi, tzw. LAMA** – tiotropium (Braltus, Spiriva, Srivasso, Spiriva Respimat),
 - **preparaty złożone** – budezonid z formoterolem (Airbufo Forspiro, Symbicort Turbuhaler, Bufomix Easyhaler, DuoResp Spiromax, Symbicort), flutykazon z salmeterolem (AirFluSal Forspiro, Asaris, Aurodisc, Comboterol, Duexon, Duexon Pro, Fluticomb, Salfiumix Easyhaler, Salmex, Seretide, Seretide Dysk, Symflusal), beklometazon z formoterolem (Fostex, Formodual, Trimbrow), indakaterol z mometazonem (Aectura Breezhaler), indakaterol z bromkiem glikopironium i mometazonem (Enerzair Breezhaler), fenoterol z ipratropium (Berodual, Berodual N),
- immunomodulujące:
 - **leki biologiczne** – w Polsce leczenie biologiczne chorych na ciężką astmę odbywa się w ramach dedykowanego programu lekowego (B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82), gdzie finansowaniem objęte jest leczenie: benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem,
 - **metyloksantyny** – teofilina (Euphyllin Long, Theospirex Retard).

Wszystkie wymienione powyżej preparaty stosowane w ramach leczenia doraźnego, kontrolujące przebieg choroby oraz metyloksantyny finansowane są w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.) oraz w ramach katalogu A (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) z poziomem odpłatności oznaczonym jako ryczałt lub 30%. Z kolei w Polsce leczenie biologiczne chorych na ciężką astmę odbywa się w ramach dedykowanego programu lekowego B.44 – Leczenie

chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82, gdzie w ramach katalogu B (Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego) finansowaniem objęte jest leczenie: benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem, z poziomem odpłatności oznaczonym jako „bezpłatny”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych: leczenie standardowe (SoC, ang. standard of care) +/- placebo;</p> <p>Populacja chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab.</p>	<p>„Z uwagi na możliwości refundowanego leczenia astmy w Polsce dobór komparatorów uwzględnia dwie populacje chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego (stosujących leczenie standardowe); obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych. <p>Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w populacji chorych na astmę ciężką, niekontrolowaną celowe jest rozpoczęcie leczenia biologicznego, stanowiącego leczenie uzupełniające do leczenia standardowego.</p> <p>W populacji chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego ze względu na brak cech fenotypowych astmy alergicznej lub eozynofilowej/Th-2 zależnej (lub zbyt niski poziom biomarkerów tych fenotypów) jedynym komparatorem jest najlepsza terapia standardowa (SoC), tj. indywidualne leczenie objawowe, ustalone przez specjalistę. Ponieważ tezepelumab stanowi terapię dodaną (add-on) do leczenia standardowego, jednocześnie określony zostaje szczegółowo komparator – leczenie standardowe (SoC, z ang. standard of care) +/- placebo, celem zaślepienia leku biologicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, jako standardowe postępowanie wśród pacjentów z ciężką postacią astmy oskrzelowej w leczeniu przewlekłym najczęściej stosuje się wziewne glikokortykosteroidy oraz długodziałające β2-mimetyki, często także występuje konieczność dodatkowo przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów. Zgodnie z zapisami wytycznych GINA, kryteriami programu lekowego oraz wskazaniem rejestracyjnym minimalny i podstawowy standard postępowania (SoC) do którego następuje dołączenie leku biologicznego oznacza stosowanie wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego [LABA], modyfikator leukotrienów [LTRA], długo działający bloker receptora muskarynowego [LAMA]). Chorzy w ramach SoC mogą przyjmować także dodatkowo inne leki, np. preparaty złożone z wziewnych GKS i LABA, SABA doraźnie lub teofilinę (choć obecnie niezalecana przez wytyczne), a u części chorych konieczne będzie dołączenie przewlekłe doustnych GKS.</p> <p>Wśród leków biologicznych w wytycznych klinicznych wymieniane są tezepelumab – możliwy do zastosowania w całej rozważanej populacji, bez względu na fenotyp astmy lub obecność biomarkerów, omalizumab – dedykowany pacjentom z astmą alergiczną, benralizumab, mepolizumab i reslizumab – wskazane dla pacjentów z astmą eozynofilową oraz dupilumab – terapia właściwa dla pacjentów z astmą z zapaleniem typu 2.</p> <p>W Polsce w ramach programu lekowego B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82) możliwe jest leczenie benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem. Leki te dodane do SoC stanowią właściwe komparatory dla leczenia tezepelumabem w obrębie części populacji wnioskowanej tj. pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych. Z uwagi na odmienne kryteria kwalifikacji dla każdego z obecnie refundowanych leków różne są kryteria wskazujące populację nachodzącą, w której możliwe będzie zastąpienie danego leku przez tezepelumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> w zestawieniu z omalizumabem – w populacji ≥ 12 r.ż. z ciężką (przy czym populacja objęta leczeniem w programie lekowym obejmuje chorych powyżej 6 r.ż.), niekontrolowaną astmą alergiczną i z: <ul style="list-style-type: none"> całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml <u>lub</u> stwierdzoną jednoznacznie reaktywnością <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m /ml; w zestawieniu z mepolizumabem lub benralizumabem – w populacji chorych ≥ 18 r.ż. ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie: 	<p>Wybór zasadny.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ○ ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$ g (w przeliczeniu na prednizon); • w zestawieniu z dupilumabem – ○ w populacji pacjentów ≥ 18 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ▪ ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$g (w przeliczeniu na prednizon). ○ w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>oraz</u> ▪ z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml. 	
--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat • astma ciężka, niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym lekiem kontrolującym astmę • dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe • spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ $>1,5$ pkt), ○ hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, ○ incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości, ○ utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 $<80\%$ wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF $>30\%$), ○ pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ $<5,0$ punktów) 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek <12 lat • chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, przy czym dopuszczano badania z szerszymi kryteriami włączenia, w tym stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w dawce średniej do wysokiej, wyróżniając następnie wyn ki w populacji docelowej • przeciwwskazania wynikające z ChPL
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawce 210 mg co cztery tygodnie, zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego + SoC 	<ul style="list-style-type: none"> • tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawkowaniu innym niż zarejestrowane
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo) • omalizumab + SoC – w populacji ≥ 12 r.ż. z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i z: <ul style="list-style-type: none"> ○ całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml <u>lub</u> ○ stwierdzoną jednoznacznie reaktywnością <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml; • mepolizumab + SoC lub benralizumab + SoC – w populacji chorych ≥ 18 r.ż. ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub ○ ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$ g (w przeliczeniu na prednizon); • dupilumab + SoC – <ul style="list-style-type: none"> ○ w populacji pacjentów ≥ 18 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą 	<ul style="list-style-type: none"> • inne leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej (np. reslizumab), nieobjęte finansowaniem w ramach obowiązującego programu lekowego • dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na biomarkery danego fenotypu astmy, np. eozynofilię, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów z docelową eozynofilią lub zbliżoną do docelowej (kryterium odnośnie badań dla leków biologicznych)

	<p>eozynofili we krwi na poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ▪ ≥ 150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$ g (w przeliczeniu na prednizon). <p>○ w populacji pacjentów ≥ 12 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz ▪ z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml. <p>W ramach porównania pośredniego – badania porównujące wymienione jako komparatory leki biologiczne (+ SoC) między sobą lub z SoC +/- placebo.</p>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, ACT, ASMA, GETE), jakość życia (AQLQ, SGQR, EQ-5D), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka i farmakodynamika
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty doniesień konferencyjnych do badań włączonych w formie pełnotekstowej • W ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej
Inne kryteria	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed Jako datę wyszukiwania podano 4.05.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase oraz MEDLINE przez Pubmed z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.09.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 64 badania pierwotnych, w tym:

- 6 badań porównujących tezepelumab z placebo:
 - PATHWAY (NCT02054130; Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a, Corren 2023b),
 - CASCADE (NCT03688074; Diver 2021, Emson 2020),

- NAVIGATOR (NCT0334727; Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, Corren 2023b),
- SOURCE (NCT03406078; Wechsler 2020, Wechsler 2022),
- DESTINATION (NCT03706079; Menzies-Gow 2020a, Menzies-Gow 2023),
- NOZOMI (NCT04048343; Shinkai 2023);
- 13 badań porównujących OMA z placebo:
 - Bardelas 2012 (NCT00267202; Bardelas 2012),
 - Busse 2013 (Busse 2013),
 - Chanez 2010 (NCT00454051; Chanez 2010),
 - ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008),
 - EXALT (Bousquet 2011, Siergiejkko 2011),
 - EXTRA (NCT00314575; Hanania 2011, Hanania 2013),
 - Holgate 2004 (Holgate 2004),
 - Hoshino 2012 (Hoshino 2012),
 - INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008),
 - Li 2016 (NCT01202903; Li 2016, Li 2020),
 - Ohta 2009 (NCT00232050; Ohta 2009),
 - Trischler 2021 (NCT01716754; Trischler 2021),
 - QUALITX (Rubin 2012);
- 3 badania porównujące MEP z placebo:
 - MENSA (NCT01691521; Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021),
 - MUSCA (NCT02281318; Chupp 2017),
 - SIRIUS (NCT01691508; Bel 2014);
- 6 badań porównujących BEN z placebo:
 - ALIZE (NCT02814643; Zeitlin 2018),
 - ANDHI (NCT03170271; Harrison 2021),
 - CALIMA (NCT01914757; FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017),
 - SIROCCO (NCT01928771; Bleecker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017),
 - SOLANA (NCT02869438; Panettieri 2020),
 - ZONDA (NCT02075255; Nair 2017, Chupp 2019);
- 3 badania porównujące DUP z placebo:
 - QUEST (NCT01854047; Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022),
 - VENTURE (NCT02528214; Rabe 2018, Rabe 2020),
 - Wenzel 2016 (NCT01854047; Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a).

Dodatkowo włączono 5 doniesień konferencyjnych oraz 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz 6 przeglądów systematycznych bez metaanalizy.

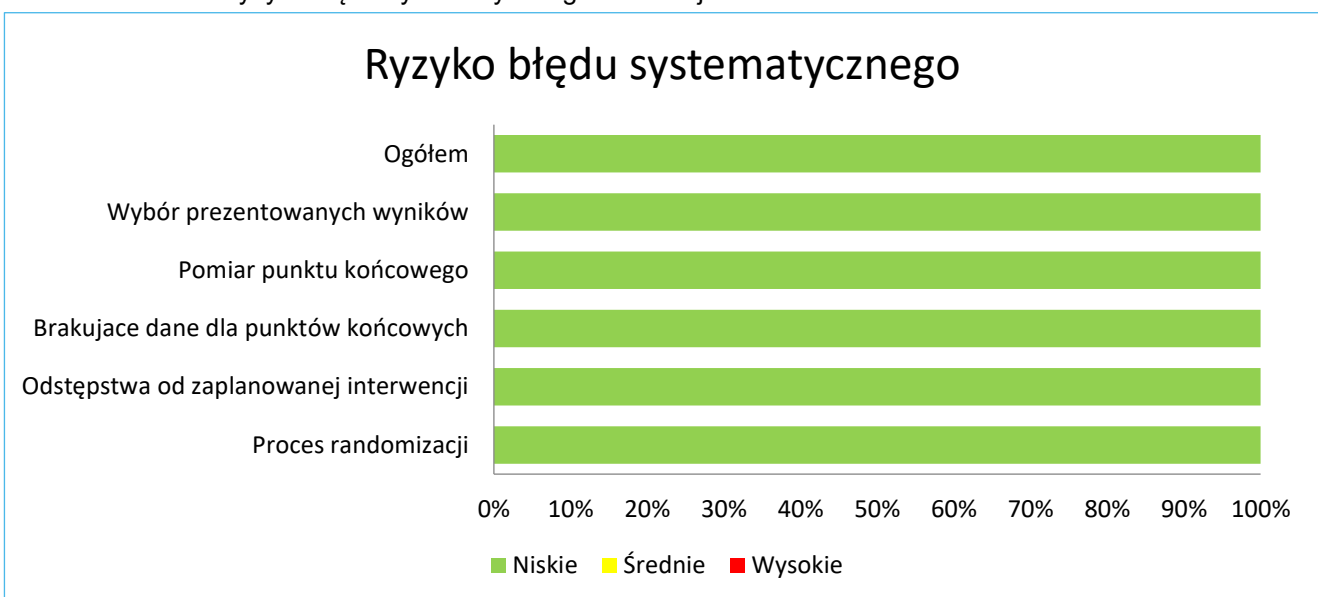
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ze względu na liczbę włączonych do przeglądu wnioskodawcy badań odstąpiono od przedstawienia ich szczegółowej charakterystyki. Opis charakterystyki poszczególnych badań znajduje się w rozdziale 15.11 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości włączonych badań z randomizacją przeprowadzono w skali Risk of Bias 2 (ROB2). Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziałach 5.1, 7.3.1 oraz 15.4 AKL wnioskodawcy.

W ocenie wnioskodawcy badania włączone do porównania bezpośredniego tezepelumabu z terapią standardową stwierdzono niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z domen.

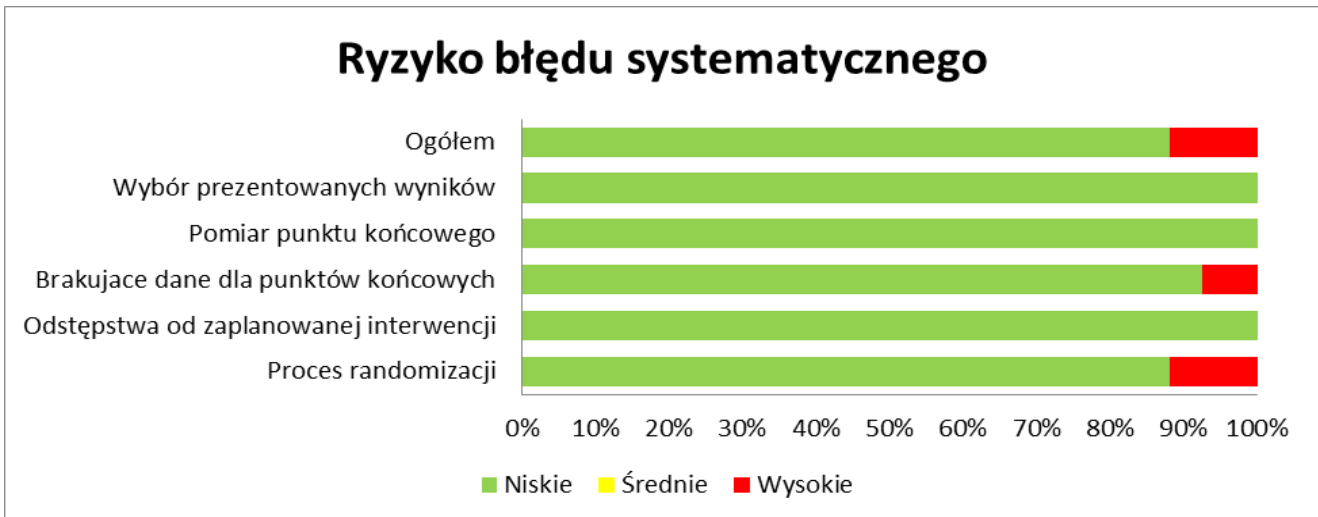


Rysunek 8. Podsumowanie ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do porównania TEZ vs SoC (PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION).

W badaniach ETOPA, EXALT, Hoshino 2012 oraz QULITX nie zastosowano zaślepienia w związku z czym ryzyko błędu uznano za wysokie. Wszystkie pozostałe badania były randomizowanymi próbami z podwójnym zaślepieniem.

Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w związku z brakiem danych dla punktów końcowych stwierdzono dla badań ETOPA, Chanez 2010 oraz Exalt.

W pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie na każdym z włączonych badań.



Rysunek 9. Podsumowanie ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do porównania pośredniego w skali ROB2 zgodnie z oceną wnioskodawcy (CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Wyniki uzyskane w badaniu SOURCE wskazują na większą korzyść ze stosowania tezepelumabu 210 mg (+ SoC) względem placebo (+ SoC) odnośnie zaostrzeń astmy i czynności płuc, jednak dla głównego punktu końcowego – $\geq 50\%$ redukcja dziennej dawki OCS bez utraty kontroli astmy w 48 tygodniu – pomimo obserwowanego trendu, różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej, może to wynikać z kilku przyczyn i stanowi ograniczenie interpretacji wyników porównania z placebo jak również porównania pośredniego z lekami biologicznymi:
 - W badaniu SOURCE widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że efekt względny jest mniejszy liczbowo, mimo iż w grupie TEZ (+ SOC) odsetek pacjentów był jeszcze wyższy (74,3%). Obserwowany odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo badania SOURCE był znacznie większy niż w pozostałych badaniach oceniających redukcję dawki OCS – SIRIUS dla mepolizumabu, ZONDA dla benralizumabu, VENTURE dla dupilumabu, w których odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS w grupach placebo wyniosły odpowiednio 33,3%, 37,3% i 53,3%. Należy jednak zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu SOURCE wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach – 16 tygodni w VENTURE i SIRIUS, 20 tygodni w ZONDA. Dłuższy okres w badaniu SOURCE umożliwił wszystkim pacjentom, również tym leczonym PBO + SOC, większą redukcję ich dziennych dawek OCS w porównaniu z pozostałymi badaniami.
 - Zgodnie z protokołem badania SOURCE, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczenia PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. W pozostałych podobnych badaniach dla komparatorów dalsza redukcja dawki OCS nie była możliwa po wystąpieniu jednego lub dwóch zaostrzeń astmy lub przy niespełnieniu kryteriów kontroli astmy.
 - W badaniu SOURCE duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili < 150 komórek/ μ l, 65% pacjentów ≤ 300 komórek/ μ l, a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli > 300 komórek/ μ l. U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej w badaniach ZONDA i SIRIUS nie włączano pacjentów z eozynofilią poniżej 150 komórek/ μ l, a w badaniu VENTURE około 29% chorych miało taką eozynofilię i co ciekawe w grupie otrzymującej placebo także obserwowano wysoką częstość redukcji dawek OCS ($\geq 50\%$ redukcję dawki u 54%). Z tego względu wykonana dodatkowo analiza w spójnych podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię wskazuje już na istotny statystycznie wpływ tezepelumabu powyżej progu eozynofilii 150 komórek/ μ l: RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,53), p = 0,0250, NNT = 6 (95% CI: 3,33), który jest jeszcze wyższy w

podgrupie ≥ 300 komórek/ μ l: 1,36 (95% CI: 1,04; 1,78), $p = 0,0233$, NNT = 4 (95% CI: 3; 17). Podobnie, dodatkowa analiza w ramach NMA wskazuje na zmianę wnioskowania przy uwzględnieniu wyników w zakresie spójnych grup odnośnie liczby eozynofili pomiędzy tezepelumabem, a komparatorami – znikają wtedy obserwowane istotnie statystycznie różnice, a co więcej następuje odwrócenie efektu na korzyść tezepelumabu.

- W badaniu NAVIGATOR czas, w którym pacjent jest narażony na zaostrzenie został zdefiniowany jako całkowity czas, w którym nie doświadcza on zaostrzenia zdefiniowanego w protokole. Różni się to od definicji stosowanej w badaniu PATHWAY oraz w badaniach innych produktów w ciężkiej astmie. Z tego powodu wykonano ponowną analizę pierwszorzędnego punktu końcowego, w której czas, w którym u pacjenta może wystąpić zaostrzenie to całkowita długość obserwacji w badaniu, tj. pomijając czas spędzony w stanie zaostrzenia. Powtórzono również analizy wrażliwości z zastosowaniem zaktualizowanej definicji czasu, w którym może wystąpić zaostrzenie u chorego. Przedstawione wyniki były zgodne z analizą pierwotną.
- W związku z pandemią wirusa COVID-19 wprowadzono poprawkę do protokołu badania NAVIGATOR. Zmiana ta była konieczna, aby rozwiązać problem dystansu społecznego i możliwości ograniczenia wizyt w miejscu badania, niemniej jednak wpływ pandemii COVID-19 na badanie nie był znaczący.
- W części badań, w tym dotyczących tezepelumabu włączano chorych stosujących średnie do wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów, zgodnie z kryteriami programu lekowego, gdzie było to możliwe wyróżniano wyniki w podgrupie pacjentów stosujących tylko wysokie dawki ICS (w przypadku tezepelumabu było to możliwe dla głównego punktu – zaostrzeń astmy, a także czynności płuc i kontroli choroby). Co ważne, efekt tezepelumabu (w szczególności odnośnie zaostrzeń astmy) był wyższy w populacji w wysokimi dawkami ICS (odpowiadającej populacji programu lekowego) co sugeruje, że wyniki prezentowane dla innych punktów końcowych w populacji średnich i wysokich ICS mają charakter konserwatywny dla ocenianego leku.
- Ograniczeniem badania SOURCE była trudność w rekrutacji pacjentów, którzy byli uzależnieni od stosowania doustnych kortykosteroidów i nie otrzymywali wcześniej leków biologicznych. 66 (44%) ze 150 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia w SOURCE otrzymywało wcześniej leczenie biologiczne lub uczestniczyło w badaniu klinicznym leku biologicznego.
- W badaniu CASCADE wymagano wykonania bronchoskopii (procedury inwazyjnej), która może być związana z innym profilem działań niepożądanych, a czas trwania leczenia był znacznie krótszy niż w pozostałych badaniach dla tezepelumabu (28 tygodni vs 52 tygodnie), podobnie w badaniu SOURCE obejmowała planowane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, co mogło potencjalnie zakłócić interpretację wyników dotyczących bezpieczeństwa.
- Zalecane dawkowanie dupilumabu (DUP) według ChPL Dupixent 2023 u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) jest zależne od populacji i dzieli pacjentów na dwie grupy (1) w zależności od obecności ciężkiej astmy, wymagającej stosowania kortykosteroidów doustnych, lub ciężkiej astmy ze współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz (2) wszystkich innych pacjentów. W przypadku pierwszej grupy pacjentów (1) dawka początkowa dupilumabu wynosi 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tygodnie (Q2W), podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Dla wszystkich innych pacjentów (2), dawka początkowa dupilumabu to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie (Q2W), podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Natomiast we włączonych do raportu badaniach dla dupilumabu, w których obecne były obydwa opisane w ChPL dawkowania leku, pacjenci nie otrzymywali dawkowania zależnego od charakterystyki jednostki chorobowej (zgodnie z zaleceniami ChPL), tylko byli przydzielani do grup z różnymi dawkami w sposób losowy. W badaniu Wenzel 2016 chorzy byli randomizowani do otrzymywania jednej z 4 różnych dawek dupilumabu: 200 mg Q4W, 300 mg Q4W, 200 mg Q2W i 300 mg Q2W. W badaniu QUEST przydział do 2 różnych dawek DUP również był losowy: 200 mg Q2W (dawka początkowa 400 mg) oraz 300 mg Q2W (dawka początkowa 600 mg). W wyniku czego w badaniach, część pacjentów, która zgodnie z ChPL powinna otrzymać DUP w dawce 300 mg Q2W otrzymała dawkowanie niezgodne z zalecanym, dlatego należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z takiego przydziału pacjentów do grup dawkowania w badaniach przedstawiających wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu.
- W niektórych badaniach dotyczących omalizumabu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji (4 badania) – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, co obniża wiarygodność badania. Posiadanie informacji o stosowanej interwencji może wpływać na wyniki, zwłaszcza dla subiektywnych punktów końcowych, takich jak ocena jakości życia (punkty raportowane przez pacjentów – kwestionariusze oceniające występowanie i nasilenie objawów związanych z chorobą, jak np. uczucie duszności) czy ocena bezpieczeństwa terapii (zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów, jak np. ból głowy). W badaniach dla tezepelumabu oraz pozostałych analizowanych komparatorów (benralizumab, dupilumab, mepolizumab) utrzymywano podwójne zaślepienie, co dodatkowo odróżnia badania dotyczące omalizumabu. W badaniach

bez zaślepienia nie wprowadzono placebo, więc właściwie obecne tam było porównanie OMA + SOC vs SOC, ale na potrzeby uproszczenia stosowanych skrótów używano przyjętych w całym raporcie sformułowań OMA vs PBO.

- Włączone próby były zróżnicowane pod względem liczebności – najliczniejsze były badania QUEST (łącznie 1902 chorych) i NAVIGATOR (łącznie 1059 pacjentów), a najmniejsze próby Hoshino 2012 (łącznie 30 chorych) i ALIZE (łącznie 103 chorych).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Porównanie tezepelumabu z terapią standardową oparto w szczególności o badania NAVIGATOR oraz PATHWAY. Przedstawiono wyniki wraz z syntezą ilościową. Przeprowadzono metaanalizę częstościową. Wykorzystano oprogramowanie StatsDirect (w wersji 3.3.4 StatsDirect Ltd, Altrincham, UK). Zastosowano korektę Haldane'a. Dodatkowo przedstawiono wyniki badań, CASCADE oraz DESTINY, jednak w niniejszym raporcie odstąpienia od przedstawienia ich wyników ze względu na:

- W badaniu CASCADE oceniano punkty końcowe uznane za nieistotne klinicznie;
- W badaniu DESTINY nie były formalnie testowane żadne hipotezy statystyczne.

Celem porównania tezepelumabu z komparatorami (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem) przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – standardową terapię (SoC). Przeprowadzono probabilistyczną metaanalizę sieciową. Wykorzystano pakiet gemtc (w wersji 1.0-1, Valkenhoef 2021) w środowisku R (w wersji 4.2.2). Zastosowano nieinformacyjne rozkłady aprioryczne (przyjęto domyślne wartości z pakietu gemtc). Wykorzystane modele opracowano zgodnie z NICE DSU (Dias 2016). Rozkłady a posteriori szacowano metodą MCMC. Przeprowadzono 450 000 symulacji (z czego pierwsze 200 000 wypalono) w 4 równoległych łańcuchach. W przypadkach gdy nie było możliwe uzyskanie wiarygodnych wyników, stosowano metodę Buchera.

W porównaniu pośrednim uwzględniono 29 z włączonych do przeglądu badań:

- TEZ 210 mg Q4W vs PBO – CASCADE (publikacje Diver 2021, Emson 2020); NAVIGATOR (publikacje MenziesGow 2020, MenziesGow 2021, Corren 2023b); PATHWAY (publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023b), SOURCE (publikacje Wechsler 2020, Wechsler 2022);
- OMA vs PBO – badania Bardelas 2012; Busse 2013; Chanez 2010; ETOPA (publikacje Ayres 2004, Niven 2008); EXALT (publikacje Bousquet 2011, Siergiejkowski 2011); EXTRA (publikacje Hanania 2011, Hanania 2013); Holgate 2004; Hoshino 2012; INNOVATE (publikacje Humbert 2005, Humbert 2008); Li 2016 (publikacje Li 2016, Li 2020); Ohta 2009; Trischler 2021; QUALITX (publikacja Rubin 2012);
- MEP vs PBO – badania MENSA (publikacje Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021); MUSCA (publikacja Chupp 2017); SIRIUS (publikacja Bel 2014);
- BEN vs PBO – badania ALIZE (publikacja Zeitlin 2018); ANDHI (publikacja Harrison 2021); CALIMA (publikacje FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017); SIROCCO (publikacje Bleecker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017); SOLANA (publikacja Panettieri 2020); ZONDA (publikacje Nair 2017, Chupp 2019);
- DUP vs PBO – badania: QUEST (publikacje Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022); VENTURE (publikacje Rabe 2018, Rabe 2020); Wenzel 2016 (publikacje Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a).

W ramach porównania pośredniego dokonano oceny w następujących punktach końcowych:

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

Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Porównanie	FU	AAER	FEV1	ACQ	AQLQ	SGRQ	OCS redukcja ≥50%	OCS zakończenie
NAVIGATOR	TEZ vs PBO/SoC	64 tyg.	+	+	+	+	+	-	-
PATHWAY	TEZ vs PBO/SoC	64 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
SOURCE	TEZ vs PBO/SoC	60 tyg.	+	+	+	+	-	+	+
Bardelas 2012	OMA vs PBO/SoC	24 tyg.	-	+	-	-	-	-	-
Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	24 tyg.	+	+	-	-	-	-	-
ETOPA	OMA vs PBO/SoC	52 tyg.	+	-	-	+	-	-	-
EXALT	OMA vs PBO/SoC	32 tyg.	+	+	+	-	-	-	+
EXTRA	OMA vs PBO/SoC	48 tyg.	+	-	-	+	-	-	-
Hoshino 2012	OMA vs PBO/SoC	16 tyg.	-	+	-	-	-	-	-
INNOVATE	OMA vs PBO/SoC	44 tyg.	+	-	-	+	-	-	-
Li 2016	OMA vs PBO/SoC	24 tyg.	-	-	+	+	-	-	-
Ohta 2009	OMA vs PBO/SoC	28 tyg.	-	+	-	-	-	-	-
QUALITX	OMA vs PBO/SoC	20 tyg.	-	+	-	+	-	-	-
ALIZE	BEN vs PBO/SoC	20 tyg.	-	-	+	-	-	-	-
ANDHI	BEN vs PBO/SoC	24 tyg.	+	+	+	-	+	-	-
CALIMA	BEN vs PBO/SoC	56 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
SIROCCO	BEN vs PBO/SoC	56 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
SOLANA	BEN vs PBO/SoC	16 tyg.	-	+	+	-	+	-	-
ZONDA	BEN vs PBO/SoC	36 tyg.	+	+	+	+	-	+	+
MENSA	MEP vs PBO/SoC	40 tyg.	+	+	+	-	-	-	-
MUSCA	MEP vs PBO/SoC	20 tyg.	+	+	+	-	-	-	-
SIRIUS	MEP vs PBO/SoC	32 tyg.	+	-	+	-	-	+	+
QUEST	DUP 200 vs PBO/SoC DUP 300 vs PBO/SoC	52 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
VENTURE	DUP 300 vs PBO/SoC	36 tyg.	+	+	+	-	-	+	+

Badanie	Porównanie	FU	AAER	FEV1	ACQ	AQLQ	SGRQ	OCS redukcja $\geq 50\%$	OCS zakończenie
Wenzel 2016	DUP 200 vs DUP 300 vs PBO/SoC	40 tyg.	+	+	+	+	-	-	-

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym celem leczenia astmy oskrzelowej jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń w przyszłości, w szczególności napadów astmy o ciężkim przebiegu, zagrażających życiu i prowadzących do niewydolności oddechowej oraz utrwalonej obturacji. Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostrzenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Niemniej, ze względu na przewlekły charakter choroby, bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii na przeżycie całkowite nie jest realistycznym celem badania klinicznego, z uwagi na wymaganą bardzo dużą liczebność próby, przy stosunkowo niewielkiej liczbie oczekiwanych zdarzeń oraz wieloletnim okresie obserwacji. Możliwe jest jednak dokonanie oceny innych punktów końcowych – istotnych klinicznie lub „zastępczych” (surogatowych) o znanym, wykazanym związku z przeżywalnością w docelowej populacji pacjentów, takich jak: ocena zaostrzeń, ocena wpływu leczenia na czynność płuc, czas do wystąpienia zaostrzenia; ocena zmiany stopnia zużycia leków przeciwastmatycznych, zwłaszcza konieczności przewlekłego stosowania OCS (w wytycznych EMA punkt końcowy istotny klinicznie); ocena kontroli objawów astmy w skalach punktowych („akceptowalny parametr kliniczny” wg EMA) oraz kompleksowe narzędzia kwestionariuszowe, dostarczające informacji w zakresie objawów klinicznych i ograniczeń codziennego funkcjonowania z perspektywy pacjenta; ocena postępu choroby i kontroli astmy w codziennej praktyce na podstawie wyników badań spirometrycznych, obejmujących przede wszystkim pomiar FEV1, (przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz PEF (pomiar samodzielnie wykonywany przez pacjenta); ocena wpływu terapii na jakość życia pacjentów (punkt końcowy istotny klinicznie); oraz ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii (EMA 2015).
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tezepelumab ze zidentyfikowanymi jako komparatory lekami biologicznymi w docelowej populacji chorych, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.
- Wspólny komparator w porównaniu pośrednim stanowiła standardowa terapia stosowana w leczeniu astmy (SoC) – w uwzględnionych badaniach każda z rozpatrywanych terapii była dodawana do standardowego leczenia i porównywana z tym standardowym leczeniem. W przypadku badań, gdzie stosowano zaślepienie, w grupie kontrolnej podawano także placebo (PBO) dodawane do standardowej terapii. Celem uproszczenia stosowanych skrótów porównań zamiast używać oznaczeń „lek biologiczny + SOC vs PBO + SOC”, przyjęto uproszczonych schemat pisowni „lek biologiczny vs PBO” (choć w pojedynczych badaniach w porównaniu pośrednim nie wprowadzano placebo – ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, QULITX).
- Badania włączone do analizy różniły się okresem obserwacji, dla którego podawano wyniki – od 12 tygodni do 64 tygodni. Do analizy brano główny wynik przedstawiony w badaniu dla najdłuższego okresu obserwacji, co skutkowało tym, że w analizie wykorzystano dane z różnych okresów. Jednak główny punkt końcowy, jakim jest roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER), jest odporny na różnice w okresie obserwacji, ponieważ częstość jest przeliczana z proporcji na okres jednego roku.
- Niektóre dane wykorzystane w analizie odczytane zostały z wykresów zamieszczonych w publikacjach, co zmniejsza ich wiarygodność. Jednak dane te dotyczyły analiz dodatkowych przeprowadzonych w porównaniu pośrednim, np. w obliczeniach dla oceny ACQ, AAER, FEV1 (tylko dla analizy w populacji z astmą alergiczną) w analizie dodatkowej w populacji tezepelumabu dopasowanej do populacji programowej badań dla MEP, BEN oraz DUP przy progu eozynofilii 150 oraz 300 komórek/ μ l, a także w analizie dodatkowej w populacji tezepelumabu dopasowanej do populacji programu lekowego badań dla OMA i DUP u pacjentów z astmą alergiczną, dane wejściowe z badania QUEST (DUP) odczytano z wykresu (dla ACQ odczytano średnie zmiany wyniku w grupie a następnie obliczono różnicę średnich), a w badaniu Li 2016 z wykresu odczytano dane dla wyniku średniej zmiany ACQ i AQLQ u chorych z astmą alergiczną, oraz w populacji ogólnej analizowanych badań – odczytano z wykresu średnią zmianę wyniku ACQ (dla badania ALIZE) oraz AQLQ (dla badania Li 2016).
- Poszczególne badania różniły się pod względem podejścia do analizy zaostrzeń – w niektórych liczbę chorych, u których wystąpiły zaostrzenia astmy uwzględniano także w analizie bezpieczeństwa i doliczano do liczby chorych raportujących SAEs, a w innych w częstości SAEs nie uwzględniano zaostrzeń astmy. Takie podejście powoduje, że w niektórych badaniach częstość SAEs jest większa w grupach placebo niż w grupie

leku biologicznego (co jest związane z tym, że u chorych otrzymujących placebo częstość zaostrzeń jest dużo większa niż u chorych z aktywnym leczeniem biologicznym). Takie różnorodne podejście mogło wpłynąć na obserwowane istotne różnice w wynikach metaanalizy sieciowej pomiędzy TEZ a DUP 300 dla oceny częstości SAEs, ponieważ w badaniach dla tezepelumabu zaostrzenia były wliczane do częstości SAEs (co skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem szansy wystąpienia SAEs w grupie TEZ względem PBO), a w badaniach dla dupilumabu zdarzenia zaostrzeń astmy nie były wliczane w częstość SAEs (lub nie można było określić jak badacze postępowali).

- W porównaniu pośrednim dla analizy bezpieczeństwa zaplanowano porównanie m.in. dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wymienianych w badaniach dla tezepelumabu oraz zdarzeń niepożądanych wymienionych w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Tezspire w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Tezspire 2023): reakcje anafilaktyczne, choroba kompleksów immunologicznych, nowotwory, zakażenie robakami pasożytniczymi, poważne i ciężkie zakażenia, reakcje w miejscu iniekcji, zakażenia oportunistyczne, zespół Guillain-Barre, ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe. Jednak dla większości zaplanowanych analiz brak było danych w badaniach lub sposób ich prezentacji umożliwiającym wykonanie takich porównań. Dane dotyczące AEs o nasileniu 3-5 stopnia odnaleziono w 1 badaniu dla TEZ (PATHWAY), w którym podano dane dla AEs o nasileniu 3 do 5 stopnia, wraz z wyjaśnieniem, że: nasilenie 3 stopnia oznacza ciężkie AEs (ang. severe), nasilenie 4 stopnia – zagrażające życiu AEs (ang. life-threatening), a 5 stopnia – zgony spowodowane AEs (ang. fatal event). Natomiast w innych badaniach (2 dla OMA [Holgate 2004, Li 2016], 1 dla BEN [ALIZE]) podano dane dla poważnych AEs o ciężkim nasileniu (ang. severe AEs), jednak w żadnym z nich nie przedstawiono definicji takich zdarzeń, nie wiadomo więc czy były to AEs o nasileniu 3 stopnia, czy AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia, czy też AEs o jeszcze innej definicji. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.
- W ramach porównania pośredniego uwzględniano w pierwszej kolejności dane dla populacji najbardziej odpowiadającej poszukiwanej populacji docelowej – dane te najczęściej pochodziły z analiz w podgrupach lub dodatkowych analiz post-hoc, co mogło ograniczać moc statystyczną porównania w takich podgrupach. Niemniej jednak, uwzględnienie kilku badań raportujących dany punkt końcowy mogło wzmacniać wiarygodność takiego oszacowania, zwiększając efektywną wielkość ocenianej populacji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przedstawiono wybrane wyniki dla porównania tezepelumabu ze standardową terapią z badań randomizowanych oraz wyniki porównania pośredniego z lekami biologicznymi. Pozostałe wyniki przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 5.4 oraz 7.5 Analizy Klinicznej Wnioskodawcy.

4.2.1.1.1. TEZ vs. SoC

Tabela 13. Wyniki metaanalizy wyników badań PATHWAY oraz NAVIGATOR dla porównania TEZ vs SoC

Punkt końcowy (model)	TEZ [anty-TLSP] vs SoC			
	Efekt	NAVIGATOR	PATHWAY	Metaanaliza
Roczna częstość zaostrzeń (AAER) (fixed-effect)	Stosunek częstości (95% CI)	0,44 (0,37; 0,53)	0,29 (0,17; 0,51)	0,42 (0,36; 0,50)
Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wyjściowo wysoką dawką ICS (fixed-effect)	Stosunek częstości (95% CI)	0,40 (0,32; 0,49)	0,23 (0,11; 0,48)	0,38 (0,32; 0,47)
Częstość zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji (fixed-effect)	Stosunek częstości (95% CI)	0,15 (0,07; 0,33)	0,16 (0,04; 0,70)	0,15 (0,08; 0,30)
FEV1 (fixed-effect)	MD (95% CI)	0,13 (0,08; 0,18)	0,13 (0,03; 0,23)	0,13 (0,09; 0,17)

ACQ (fixed-effect)	MD (95% CI)	-0,33 (-0,46; -0,20)	-0,29 (-0,56; -0,01)	-0,32 (-0,44; -0,21)
AQLQ (fixed-effect)	MD (95% CI)	0,34 (0,20; 0,47)	0,20 (-0,09; 0,48)	0,31 (0,19; 0,44)

W zakresie rocznej częstości zdarzeń (AAER) wynik metaanalizy (fixed-effect) wskazywał na istotne zmniejszenie częstości dla tezepelumabu w porównaniu do grupy terapii standardowej; stosunek rocznej częstości zaostrzeń między grupami wyniósł 0,42 (95% CI: 0,36 do 0,50). W subpopulacji z wyjściowo wysoką dawką ICS wynik metaanalizy (fixed-effect) wskazywał na istotne zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie tezepelumabu (RR 0,38; 95% CI: 0,31 do 0,47).

W zakresie częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji wynik metaanalizy (fixed-effect) wskazywał na istotne zmniejszenie częstości w grupie tezepelumabu w porównaniu do grupy terapii standardowej (RR 0,15; 95% CI: 0,08 do 0,30).

W zakresie zmiany wartości FEV1 wynik metaanalizy (fixed-effect) wskazywał na istotne zwiększenie po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do terapii standardowej (MD 0,13; 95% CI: 0,09 do 0,17).

W zakresie zmiany średniego wyniku w skali ACQ-6 wynik metaanalizy (fixed-effect) wskazywał na istotne zmniejszenie wyniku w grupie tezepelumabu w porównaniu do terapii standardowej (MD -0,32; 95% CI: -0,44 do -0,21).

W zakresie zmiany średniego wyniku w skali AQLQ(S)+12 wynik metaanalizy (fixed-effect) wskazywał na istotne zwiększenie wyniku w grupie tezepelumabu w porównaniu do terapii standardowej (MD 0,31; 95% CI: 0,19 do 0,44).

Tabela 14. Ocena zmniejszenia dawki OCS w populacji ITT (badanie SOURCE)

Kategoria procentowego zmniejszenia dawki OCS przy braku utraty kontroli astmy, po 48 tygodniach	TEZ n/N (%)*	PBO/SoC n/N (%)*	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ogółem (model proportional odds)	-	-	OR = 1,28 (0,69; 2,35), p = 0,43	
90-100%	40/74 (54,1%)	35/76 (46,1%)	1,17 (0,85; 1,62)	0,08 (-0,08; 0,24)
75-<90%	5/74 (6,8%)	4/76 (5,3%)	1,28 (0,36; 4,60)	0,01 (-0,06; 0,09)
50-<75%	10/74 (13,5%)	14/76 (18,4%)	0,73 (0,35; 1,55)	-0,05 (-0,17; 0,07)
0-<50%	5/74 (6,8%)	9/76 (11,8%)	0,57 (0,20; 1,62)	-0,05 (-0,14; 0,04)
brak zmiany lub zwiększenie	14/74 (18,9%)	14/76 (18,4%)	1,03 (0,53; 2,00)	0,00 (-0,12; 0,13)

* - obliczenia wnioskodawcy

W zakresie zmniejszenia dawki OCS nie stwierdzono istotnych różnic między grupami tezepelumabu i terapii standardowej.

4.2.1.1.1. TEZ vs. Leki biologiczne

Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego dla porównania TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA. Wariant: Tezepelumab w pełnej populacji

Punkt końcowy (model)	Efekt	TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostrzeń (AAER) (NMA, random-effect)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,63 (0,39; 0,93)	0,91 (0,52; 1,44)	0,70 (0,42; 1,06)	0,88 (0,46; 1,51)	0,89 (0,47; 1,54)

Roczna częstość zastrzeżeń (AAER) – pacjenci z wyjściowo wysoką dawką ICS (NMA, fixed-effect)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,58 (0,34; 0,92)	0,82 (0,44; 1,36)	0,63 (0,36; 1,00)	0,79 (0,39; 1,43)	0,81 (0,40; 1,45)
Częstość zastrzeżeń prowadzących do hospitalizacji (NMA, fixed-effect)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,34 (0,13; 0,84)	0,49 (0,17; 1,45)	-	-	-
FEV1 (NMA, fixed-effect)	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,10 (-0,21; 0,01)
ACQ (NMA, fixed-effect)	MD (95% CrI)	0,14 (-0,54; 0,84)	0,11 (-0,58; 0,80)	-0,01 (-0,60; 0,59)	-0,05 (-0,91; 0,81)	0,11 (-0,75; 0,96)
AQLQ (NMA, random-effect)	MD (95% CrI)	-0,40 (-1,37; 0,52)	-	0,08 (-1,04; 1,20)	-	-
SGRQ (NMA, fixed-effect)	MD (95% CrI)	-	1,35 (-2,07; 4,75)	1,70 (-1,97; 5,37)	-	-

W ocenie rocznej częstości zastrzeżeń (AAER) istotne różnice odnotowano w porównaniu z omalizumabem, stosunek częstości wyniósł 0,63 (95% CrI: 0,39 do 0,93) na korzyść tezepelumabu. W porównaniu z pozostałymi komparatorami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. W analizie subpopulacji z wyjściowo wysoką dawką ICS wykazano istotną różnicę na korzyść tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem (RR 0,58; 95% CrI: 0,34 do 0,92) oraz benralizumabem (RR 0,634; 95% CrI: 0,360 do 0,996).

W zakresie rocznej częstości zdarzeń prowadzących do hospitalizacji istotne różnice odnotowano w porównaniu z omalizumabem, stosunek częstości wyniósł 0,34 (95% CrI: 0,13 do 0,84) na korzyść tezepelumabu.

W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z żadnym z komparatorów.

Tabela 16. Wynik SUCRA dla poszczególnych punktów końcowych. Wariant: Tezepelumab w pełnej populacji

Punkt końcowy (model)	SUCRA (pozycja w rankingu)						
	TEZ	OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200	SoC
Roczna częstość zastrzeżeń (AAER) (NMA, random-effect)	83,6% (1)	24,0% (6)	71,1% (2)	37,0% (5)	65,9% (4)	68,3% (3)	0,2% (7)
Roczna częstość zastrzeżeń (AAER) – pacjenci z wyjściowo wysoką dawką ICS (NMA, fixed-effect)	89,6% (1)	26,5% (6)	68,4% (2)	36,0% (5)	63,3% (4)	65,8% (3)	0,3% (7)
Częstość zastrzeżeń prowadzących do hospitalizacji (NMA, fixed-effect)	96,4% (1)	41,4% (3)	61,9% (2)	-	-	-	0,3% (4)
FEV1 (NMA, fixed-effect)	58,7% (3)	19,3% (6)	46,2% (5)	56,9% (4)	72,8% (2)	96,1% (1)	0,0% (7)
ACQ (NMA, fixed-effect)	50,7% (4)	69,1% (1)	65,2% (2)	49,4% (5)	44,6% (6)	62,8% (3)	8,1% (7)
AQLQ (NMA, random-effect)	50,6% (2)	90,3% (1)	-	42,6% (3)	-	-	16,4% (4)
SGRQ (NMA, fixed-effect)	46,7% (3)	-	73,2% (2)	80,1% (1)	-	-	0,0% (4)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 17. Wyniki metanalizy wyników badań PATHWAY oraz NAVIGATOR dla porównania TEZ vs SoC

Punkt końcowy (model)	Efekt	TEZ [anty-TLSP] vs SoC		
		NAVIGATOR	PATHWAY	Metaanaliza
AE ogółem (fixed-effect)	RR (95% CI)	0,95 (0,90; 1,02)	1,00 (0,84; 1,18)	0,96 (0,91; 1,02)
SAE (fixed-effect)	RR (95% CI)	0,72 (0,51; 1,00)	0,73 (0,37; 1,43)	0,72 (0,53; 0,97)
AE prowadzące do zakończenia leczenia (fixed-effect)	RR (95% CI)	0,58 (0,28; 1,21)	2,01 (0,18; 21,96)	0,65 (0,33; 1,30)
Nasilenie objawów astmy (fixed-effect)	RR (95% CI)	0,46 (0,30; 0,71)	0,54 (0,36; 0,81)	0,52 (0,37; 0,67)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli (n.d.)	RR (95% CI)	1,42 (0,77; 2,61)	-	-
Ból głowy (fixed-effect)	RR (95% CI)	0,96 (0,64; 1,43)	1,60 (0,64; 4,02)	1,05 (0,73; 1,51)
Nadciśnienie tętnicze (n.d.)	RR (95% CI)	1,05 (0,59; 1,86)	-	-
Objawy grypopodobne (n.d.)	RR (95% CI)	0,87 (0,48; 1,59)	-	-
Reakcje w miejscu iniekcji (fixed-effect)	RR (95% CI)	1,36 (0,69; 2,69)	0,96 (0,38; 2,42)	1,21 (0,70; 2,09)
Zakażenia górnych dróg oddechowych (n.d.)	RR (95% CI)	0,68 (0,50; 0,93)	-	-
Zapalenie śluzówki nosa i gardła (fixed-effect)	RR (95% CI)	1,00 (0,79; 1,26)	1,14 (0,62; 2,11)	1,02 (0,82; 1,26)
Zapalenie zatok (n.d.)	RR (95% CI)	0,48 (0,28; 0,81)	-	-
Zgon (n.d.)	RR (95% CI)	0,20 (0,01; 4,18)	Brak zdarzeń	-

Metanaliza wyników badań NAVIGATOR oraz PATHWAY wskazała na:

- istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia SAEs na korzyść tezepelumabu (RR 0,72; 95% CI: 0,53; 0,97);
- istotne zmniejszenie wystąpienia ryzyka nasilenie objawów astmy na korzyść tezepelumabu (RR 0,52; 95% CI: 0,37; 0,67);
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych na korzyść tezepelumabu (RR 0,68; 95% CI: 0,50; 0,93);
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok na korzyść tezepelumabu (RR 0,48; 95% CI: 0,28; 0,81).

W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z terapią standardową.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego dla porównania TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

Punkt końcowy (model)	TEZ [anty-TLSP] vs				
	anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
	OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
OR (95% CrI)					
AEs ogółem (NMA, fixed-effect)	0,78 (0,59; 1,03)	1,07 (0,73; 1,55)	0,93 (0,69; 1,24)	0,90 (0,64; 1,27)	0,80 (0,56; 1,16)

SAEs (NMA, fixed-effect)	0,79 (0,53; 1,17)	1,38 (0,81; 2,40)	1,02 (0,68; 1,51)	0,57 (0,35; 0,93)	0,70 (0,41; 1,17)
Zakończenie leczenia z powodu AEs (NMA, random-effect)	0,89 (0,19; 4,92)	2,00 (0,26; 19,12)	0,39 (0,06; 2,64)	1,18 (0,19; 10,06)	1,32 (0,18; 11,44)
Reakcje w miejscu iniekcji (NMA, random-effect)	0,83 (0,25; 2,63)	0,66 (0,18; 2,36)	1,48 (0,45; 5,35)	0,56 (0,18; 2,04)	0,61 (0,18; 2,04)
RR (95% CI)					
Zgony (metoda Buchera)	1,54 (0,18; 12,98)	2,09 (0,12; 36,97)	0,33 (0,03; 3,13)	0,15 (0,00; 4,51)	4,09 (0,23; 72,61)
SAEs związane z leczeniem (metoda Buchera)	0,98 (0,02; 49,03)	3,07 (0,04; 209,38)	1,66 (0,05; 54,87)	-	-
SAEs związane z zaostrzeniami astmy	0,76 (0,33; 1,77)	2,24 (0,63; 11,08)	0,49 (0,25; 0,91)	-	-
Nowotwory (metoda Buchera)	2,36 (0,43; 13,02)	-	1,71 (0,13; 22,88)	-	-
Ciężkie zdarzenia sercowe (metoda Buchera)	-	-	-	0,44 (0,02; 10,35)	8,16 (0,56; 118,75)
Reakcje anafilaktyczne (metoda Buchera)	-	0,99 (0,01; 90,85)	-	-	-

W zakresie wystąpienia SAE związanych z zaostrzeniami astmy wyniki metaanalizy (NMA, fixed-effect) wskazały na istotne zmniejszenie ryzyka w grupie tezepelumabu w porównaniu do grupy benralizumabu (OR 0,49; 95% CrI: 0,25 do 0,91).

W zakresie wystąpienia SAE wyniki metaanalizy (NMA, fixed-effect) wskazały na istotne zmniejszenie ryzyka w grupie tezepelumabu w porównaniu do grupy dupilumabu 300 (OR 0,57; 95% CrI: 0,35 do 0,93).

W pozostałych punktach końcowych nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z żadnym z komparatorów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych źródeł dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach internetowych URPL oraz EMA nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Tezspire (tezepelumab).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były bóle stawów (3,8%) i zapalenie gardła (4,1%).

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężką postacią astmy, które trwały 52 tygodnie, łącznie 665 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tezspire.

Tabela 19. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tezepelumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (ChPL Tezpire)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna oparta została porównanie bezpośrednie z SoC (standardową terapią) w populacji pacjentów niekwalifikujących się do aktualnie dostępnych terapii oraz porównanie pośrednie (z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej) z dostępnymi aktualnie lekami biologicznymi (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem).

W wariancie podstawowym analizy przedstawiono wyniki badań w subpopulacjach możliwe najbardziej zbliżonych do zapisów programu lekowego dla każdego z komparatorów:

- ogólnie niekontrolowanej, ciężkiej astmy alergicznej w przypadku tezepelumabu;
- ciężkiej niekontrolowanej astmy eozynofilowej dla mepolizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu;
- ciężkiej niekontrolowanej astmy alergicznej w przypadku omalizumabu.

W zakresie definicji punktów końcowych we włączonych badaniach stwierdzono rozbieżność w porównaniu z omalizumabem – kryterium hospitalizacji lub wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym nie było zastosowane do zaostrzenia astmy.

Dla 24 z 29 badań włączonych do porównania pośredniego stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (zgodnie z RoB2). Dla pozostałych 5 badań stwierdzono wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego ze względu na nieprawidłowości w zakresie:

- Procesu Randomizacji w badaniach ETOPA (OMA vs PBO), EXALT(OMA vs PBO), Hoshina 2012 (OMA vs PBO) oraz QUALITX (OMA vs PBO);
- Brakujących danych dla punktów końcowych w badaniach: Chanez 2010 (OMA vs PBO), ETOPA (OMA vs PBO) oraz EXALT (OMA vs PBO).

Badania ETOPA, EXALT, Hoshino 2012 oraz QULITX przeprowadzono bez zaślepienia.

W 17 badaniach (NAVIGATOR, Bardelas 2012, Busse 2013, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, SIROCCO, QUEST, VENTURE) uwzględniono młodzież w wieku ≥ 12 lat. W 12 badaniach (CASCADE, PATHWAY, SOURCE, Chanez 2010, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, ANDHI, CALIMA, SOLANA, ZONDA, Wenzel 2016) włączano wyłącznie pacjentów dorosłych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) dla porównania z SoC oraz analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z terapiami biologicznymi.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono 5 różnych porównań stosowania tezepelumabu: z SoC oraz każdym z leków biologicznych stanowiących komparatory – benralizumabem, mepolizumabem, dupilimumabem oraz omalizumabem. Dodatkowo przedstawiono porównanie z komparatorem uśrednionym dla terapii biologicznych.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

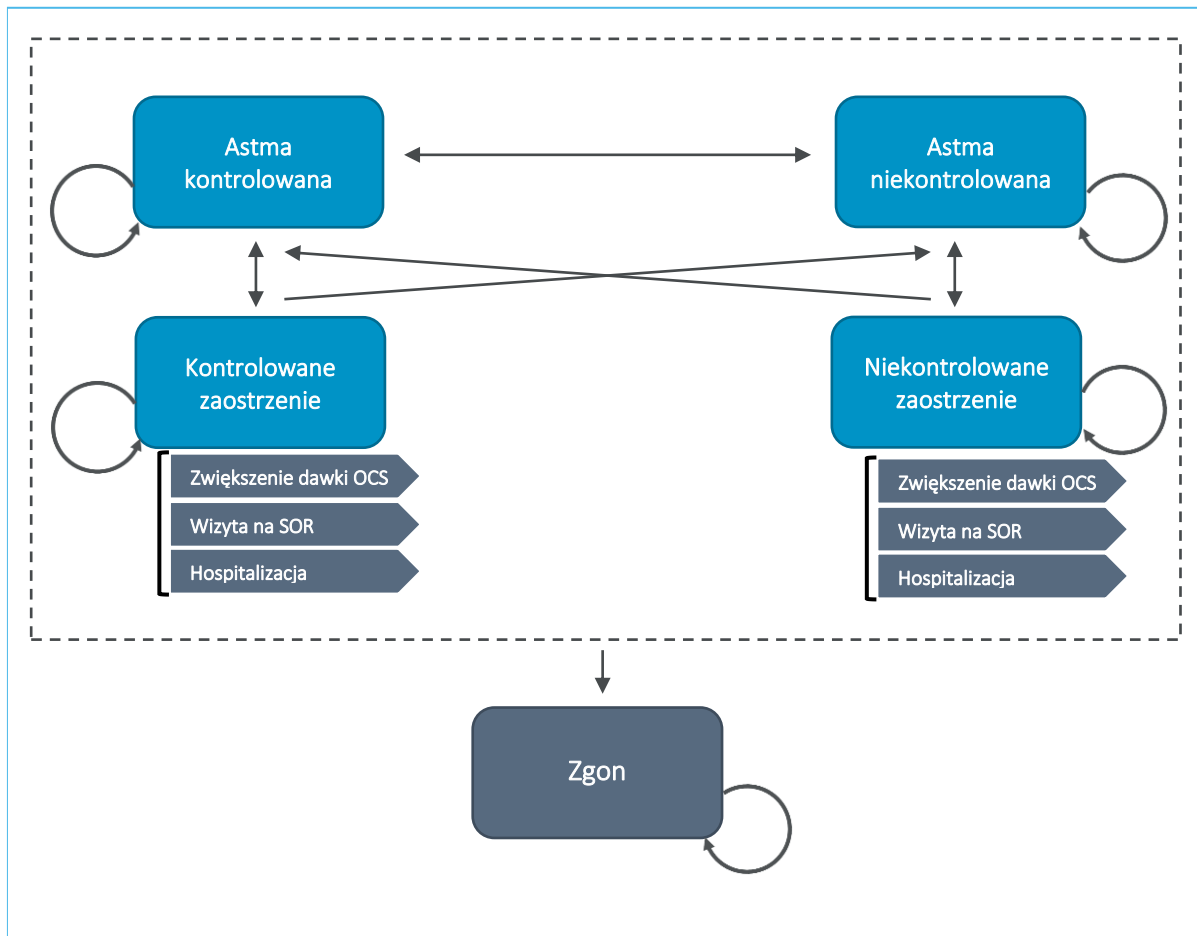
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) dla porównania z terapiami biologicznymi oraz dla porównania z SoC;
- wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) wyłącznie dla porównania z SoC.

Horyzont czasowy

Dla porównania z SoC horyzont modelu przyjęto dożywotni (60 lat), dla porównania z lekami biologicznymi przyjęto horyzont 2-letni. Horyzont dla porównania z terapiami biologicznymi wnioskodawca tłumaczy różnicami się kosztami stosowania benralizumabu w pierwszym i następnym latach jego stosowania.

Model analizy

Leczenie astmy oceniane jest na podstawie kontroli jej objawów i ryzyka wystąpienia zaostrzeń, które związane są bezpośrednio z potrzebą wprowadzenia leczenia kortykosteroidów doustnych (OCS) lub hospitalizacjami. Podstawowy model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę przedstawiający porównanie tezepelumabu z SoC przewiduje 5 różnych stanów, w jakich pacjent może się w danym momencie znaleźć: astma kontrolowana lub niekontrolowana wraz z zaostrzeniami kontrolowanymi lub nie oraz zgon. Poniżej przedstawiono schemat modelu ekonomicznego.



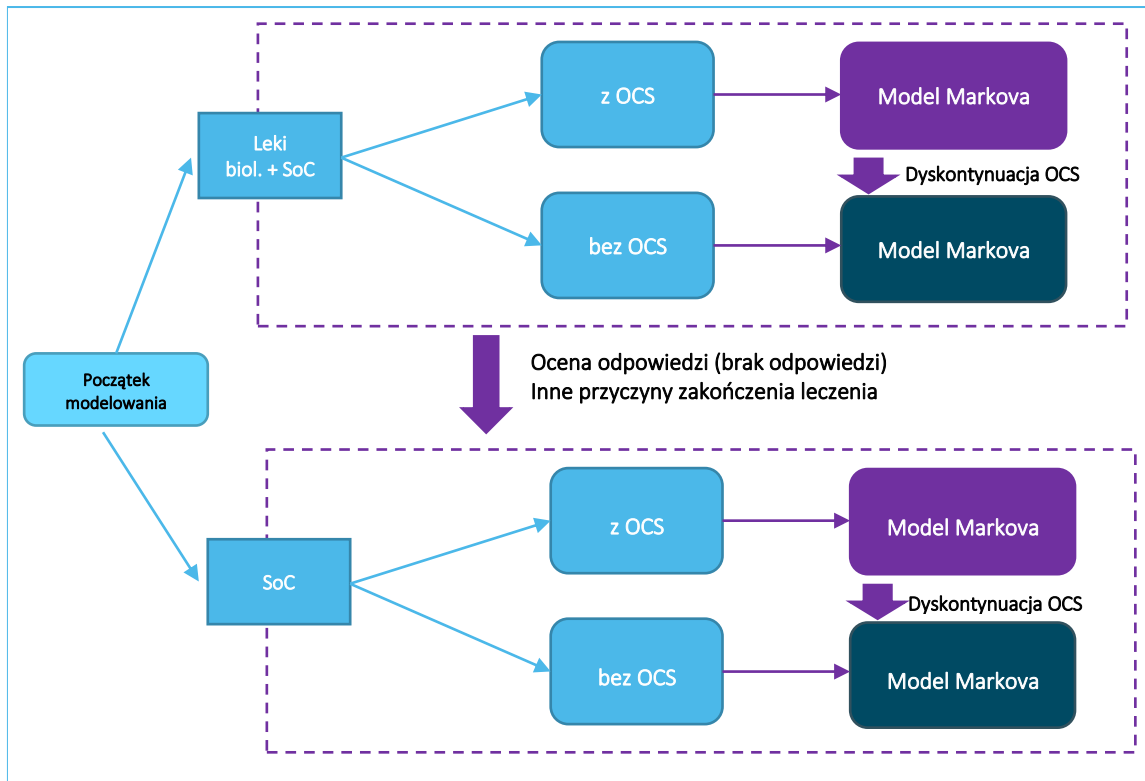
Rysunek 10. Schemat modelu ekonomicznego dla porównania TEZ vs. SoC

Stany te definiowane są w następujący sposób:

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

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie „niekontrolowana astma”. Założono, że pacjent może otrzymywać terapię lekiem biologicznym dodanym do SoC lub wyłącznie SoC. W obydwu wariantach przewidywana jest możliwość stosowania dodatkowo ustnych kortykosteroidów (OCS). Stosowanie OCS uzależnione jest od charakterystyki wyjściowej pacjenta. Struktura i działanie modelu jest wspólne dla wszystkich terapii biologicznych. Możliwe jest przerwanie leczenia biologicznego z powodu nieuzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub z innych przyczyn. Koszty i efektywność leczenia jest wtedy naliczana jak w ramieniu SoC. Założono, że przerwanie leczenia biologicznego może nastąpić po 52. tygodniu – czas, po którym lekarz ocenia odpowiedź na leczenie (poprawa definiowana jest jako jakiegokolwiek zmniejszenie częstości zaostrzeń lub dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej). Model umożliwi również zaprzestanie leczenia za pomocą OCS (przejście pacjentów

ze stanu „zastosowanie terapii OCS” do „brak terapii OCS”) w wyniku redukcji dawki OCS lub dyskontynuacji leczenia.



Rysunek 11. Schemat leczenia astmy w modelu

Dostarczony przez wnioskodawcę model jest globalnym modelem farmakoekonomicznym stworzonym w programie Microsoft Excel, dostosowanym do warunków polskich.

Długość cyklu w modelu wynosiła 4 tygodnie – zgodnie z częstotliwością dawkowania tezepelumabu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące charakterystyki pacjentów, skuteczności oraz bezpieczeństwa tezepelumabu i SoC pochodziły z badań NAVIGATOR oraz SOURCE. Na podstawie metaanalizy sieciowej wykonanej przez wnioskodawcę, wnioskodawca założył brak różnic w efektywności klinicznej stosowania leków biologicznych, tj. TEZ vs. inne terapie biologiczne refundowane w ramach programu lekowego B.44.

W celu wykonania modelowania brano pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie,
- Częstotliwość występowania epizodów zaostrzeń choroby,
- Tempo dyskontynuacji leczenia przez pacjentów,
- Śmiertelność.

Do modelu ekonomicznego włączono wyniki skuteczności klinicznej TEZ vs. SoC z podgrupy pacjentów, która charakteryzowała się co najmniej 3 zaostrzeniami astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu przedstawiono za pomocą czterech zestawów macierzy przejść, uwzględniające populacje przed i po ocenie odpowiedzi na leczenie w populacjach pacjentów przyjmujących/nieprzyjmujących przewlekłe OCS. Prawdopodobieństwa wyliczono przy pomocy co 4-tygodniowego zliczania danych z całego okresu obserwacji badań. Dla przejścia ze stanu „astma

kontrolowana” do stanu „astma niekontrolowana” stosowano punktację ACQ-6. Założono, że pacjent pozostaje w danym stanie zdrowotnym do momentu obserwacji zmiany stanu. Tabela z wartościami liczbowymi, przedstawiającymi prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi w modelu przedstawiono w rozdziale 5.2.1 AE wnioskodawcy.

W modelu przyjęto trzy typy zaostrzeń: wymagający zwiększenia dawki OCS, wymagający wizyty na SOR oraz wymagający hospitalizacji. Prawdopodobieństwa wystąpienia owych zaostrzeń przyjęto na podstawie obliczonych odsetków względem wszystkich zaostrzeń w badaniach. Dodatkowo zaostrzenia podzielono według stanów zdrowotnych poprzedzających pogorszenie stanu zdrowia. Tabelę z danymi dotyczącymi rozkładu występowania poszczególnych typów zaostrzeń choroby przedstawiono w rozdziale 5.2.2 AE wnioskodawcy. W analizie podstawowej koszty i utratę użyteczności związane z zaostrzeniem choroby naliczono na okres cyklu, czyli 4 tygodnie. Alternatywne założenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu przyjęto możliwość redukcji dawki OCS w ramieniu pacjentów stosujących tezepelumab. Redukcja dawkowania OCS związana z redukcją częstości zaostrzeń choroby przyczyniała się do uniknięcia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem OCS oraz z redukcją kosztów leczenia. Dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zaobserwowano redukcję dawek OCS pochodziły z badania SOURCE i zostały przedstawione w rozdziale 5.2.4 AE wnioskodawcy.

Czas trwania leczenia tezepelumabem oszacowano na podstawie badań NAVIGATOR i SOURCE. Ze względu na brak danych z badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej po pierwszym roku założono, że w następnych latach (całym horyzoncie analizy) skuteczność leczenia będzie identyczna. Na podstawie wyników badań wyliczono prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi na leczenie (pojedyncza ocena po 52 tygodniach w modelu) oraz prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej innej przyczyny (co 4-tygodniowa redukcja pacjentów leczonych tezepelumabem).

W modelu uwzględniono również konsekwencje przewlekłego stosowania OCS, tj. zapadalność na choroby współistniejące związane z przewlekłym przyjmowaniem OCS przez pacjentów. Dane oszacowano na podstawie danych populacji brytyjskiej, oszacowania wykonał wnioskodawca, częstość zapadalności podzielono ze względu na stężenie przyjmowanych OCS.

Śmiertelność oszacowano na podstawie danych o śmiertelności ogólnej w populacji polskiej z GUSu z 2019 roku oraz śmiertelności związanej z zaostrzeniami astmy, pochodzącej z raportu NICE oceniającego omalizumab. W wariantcie podstawowym analizy śmiertelność związaną z klinicznie istotnymi zaostrzeniami astmy oszacowano na podstawie badań Watson 2007 i de Vries 2010, z korektą +15%, co jest zgodne z założeniami NICE dot. oceny omalizumabu.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- Koszty leków biologicznych,
- Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym,
- Koszty podania leków,
- Koszty doustnych kortykosteroidów,
- Koszty leczenia standardowego,
- Koszty związane z epizodami zaostrzeń,
- Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem OCS,
- Koszty stanów zdrowia.

Koszty leków biologicznych z programu lekowego przyjęto na podstawie cen przetargowych, pochodzących ze strony platformy zakupowej Open Nexus oraz z danych NFZ. Najniższe odnalezione koszty wykorzystano w analizie podstawowej, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS. Dawkowanie leków biologicznych przyjęto na podstawie zapisu programu lekowego oraz wykonanego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego badań, w których stosowano dany lek biologiczny. Szczegółowo zostało to opisane w rozdziale 5.4.1 AE wnioskodawcy.

Na koszty leczenia SoC założono iż składają się dwa rodzaje terapii:

- wziewne glikokortykosteroidy i długodziałające β 2-mimetyki (ICS + LABA) – koszt oszacowano na podstawie opracowania danych dotyczących zużycia zasobów NFZ wśród pacjentów z ciężką astmą;

- doustne glikokortykosteroidy (OCS) - koszt oszacowano na podstawie średniej dawki z badań klinicznych oraz kosztu za miligram w warunkach Polskich.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów stosowania SoC przyjętych w modelu przedstawiono rozdziale 5.4.2 AE wnioskodawcy.

Wyróżniono trzy typy zaostrzeń astmy, dla których naliczono koszty w modelu:

- wymagające podania doustnych glikokortykosteroidów,
- prowadzące do wizyty na oddziale ratunkowym,
- prowadzące do hospitalizacji pacjenta.

Częstość występowania powyższych epizodów zaciągnięto z modelu globalnego, natomiast koszty na podstawie danych NFZ. W przypadku kosztów wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym przyjęto, że pacjenci z zaostrzeniem astmy będą najczęściej kwalifikowani do kategorii II, obejmującej m.in. procedurę „99.23. Wstrzyknięcie sterydów” lub kategorii III, obejmującej m.in. procedurę „99.97904. Farmakoterapia dożylna”. Analogicznie oszacowano koszty hospitalizacji i koszty porady z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Koszt wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie wyceny punktowej NFZ, z uwzględnieniem danych z raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia.

Zgodnie w założeniach dotyczących parametrów klinicznych przyjętych w modelu, oszacowano również koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi objawiającymi się przez przewlekłe stosowanie OCS. Przeliczenia owych kosztów wykonano na podstawie danych dotyczące zużycia zasobów dostarczone przez instytut OPRI (Observational & Pragmatic Research Institute, publikacja Voorham 2019), dostosowanych do warunków polskich na podstawie polskich wycen leków i świadczeń.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizę ekonomiczną modelu przebiegu choroby w Medline oraz w EmBase. Wnioskodawca odnalazł 14 publikacji – 11 dotyczące oszacowania użyteczności dla ogólnego przebiegu choroby, 3 dotyczące oceny HRQoL w trakcie wystąpienia epizodu zaostrzenia objawów astmy u pacjenta.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono w modelu dane dotyczące użyteczności zdrowotnych pochodzące z badań klinicznych NAVIGATE i SOURCE. Dane te nie zostały opublikowane, zostały przedstawione w ramach AE wnioskodawcy w rozdziale 5.3.3. Dodatkowe obniżenie użyteczności związane z przewlekłym stosowaniem OCS oparto na podstawie badania Sullivan 2011, w którym wymieniono wszelkie choroby współistniejące wymienione również w parametrach klinicznych wchodzących do modelu, związanych z konsekwencjami przewlekłego stosowania OCS.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

Tabela 20. Zestawienie parametrów włączonych do analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji w modelu		
Wiek początkowy pacjenta (lata)	49,53	NAVIGATOR + SOURCE (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.)
Udział pacjentów przyjmujących przewlekłe OCS	0,130	NAVIGATOR (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.)
Początkowa dawka OCS (mg/dzień)	10,66	SOURCE (podgrupa z ≥ 3 zaostrzeniami w ciągu ostatnich 12 mies.)
Parametry kliniczne		
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu	Rozdział 5.2.1. AE wnioskodawcy	NAVIGATOR SOURCE
Rozkład występowania poszczególnych typów zaostrzeń choroby	Rozdział 5.2.2. AE wnioskodawcy	NAVIGATOR SOURCE

Czas trwania epizodu zaostrzenia	Rozdział 5.2.3. AE wnioskodawcy	NAVIGATOR SOURCE
Redukcja dawki OCS	Rozdział 5.2.4. AE wnioskodawcy	SOURCE
Czas trwania leczenia	Rozdział 5.2.5. AE wnioskodawcy	NAVIGATOR SOURCE
Konsekwencje przewlekłego stosowania OCS	Rozdział 5.2.6. AE wnioskodawcy	Badanie OPRI
Śmiertelność	Rozdział 5.2.7. AE wnioskodawcy	GUS, Watson 2007, de Vries 2010
Parametry kosztowe		
Tezpire 210 mg	[redacted]	dane wnioskodawcy
Roczny koszt terapii tezepelumabem	[redacted]	Dane wnioskodawcy
Koszt innych leków biologicznych	Rozdział 5.4.1 AE wnioskodawcy	NFZ, Open Nexus
Koszt leczenia SoC	5.4.2. AE wnioskodawcy	Obwieszczenie MZ, NFZ
Koszty związane z epizodami zaostrzeń	434,50 zł	NFZ
Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłym stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS)	5.4.4. AE wnioskodawcy	OPRI, Voorham 2019

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na wnioskowany sposób finansowania – w Programie Lekowym – wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej są zbliżone. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (TEZ vs. SoC, CUA). Dla porównania z lekami biologicznymi (CMA) wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Dla porównania z terapiami biologicznymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono uśredniony komparator, oszacowany przyjmując jako wagi udziały poszczególnych leków w liczbie terapii zastępowanych przez Tezpire w pierwszym okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej, zgodnie z wariantem podstawowym analizy wpływu na budżet.

TEZ vs. leczenie biologiczne z PL B.44 (CMA)

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – porównanie z lekami biologicznymi z PL B.44, CMA – horyzont 2-letni

Parametr	Tezpelumab	Benralizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Omalizumab	Uśredniony komparator
z RSS						
Średni koszt leczenia	[redacted]	112 055 zł	88 976 zł	120 286 zł	133 916 zł	112 587 zł
Różnica kosztów vs. TEZ	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
bez RSS						
Średni koszt leczenia	[redacted]	112 055 zł	88 976 zł	120 286 zł	133 916 zł	112 587 zł
Różnica kosztów vs. TEZ	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, stosowanie TEZ jest [redacted] w porównaniu do komparatora uśrednionego, dupilimumabu i omalizumabu oraz [redacted] z benralizumabem, [redacted] w porównaniu z mepolizumabem. Bez uwzględnienia RSS tezepelumab jest [redacted]

TEZ vs. SoC (CUA)

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów związanych z leczeniem tezpelumabem vs. leczeniem SoC.

Tabela 22. Zestawienie kosztów leczenia TEZ vs SoC, CUA, perspektywa wspólna

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

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – TEZ vs. SoC, perspektywa wspólna (CUA)

Parametr	TEZ	SoC
z RSS		
Całkowite koszty [zł]		56 863
Koszty inkrementalne [zł]		
Zyskane lata życia (LYG)	13,871	12,019
Zyskane lata życia skorygowane o jakość życia (QALY)		9,303
Inkrementalne QALY		
ICUR		
bez RSS		
Całkowite koszty [zł]		56 863
Koszty inkrementalne [zł]		
Zyskane lata życia (LYG)	13,871	12,019
Zyskane lata życia skorygowane o jakość życia (QALY)		9,303
Inkrementalne QALY		
ICUR		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS stosowanie TEZ w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TEZ vs. SoC w tym wariantcie wyniósł [redacted]. W wariantcie nieuwzględniającym RSS ICUR dla porównania TEZ vs. SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z publikacją Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 analitycy Agencji zaktualizowali wyniki analizy progowej do aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA progę opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla porównania TEZ vs. SoC wynosi [redacted].

Ceny maksymalne dla porównania z terapiami biologicznymi, wyrażone jako cena zbytu netto, wyniosły:

- vs. benralizumab: [redacted];
- vs. mepolizumab: [redacted];
- vs. dupilumab: [redacted];
- vs. omalizumab: [redacted];
- vs. uśredniony komparator: [redacted].

Uwzględniając RSS, oszacowane wartości progowe/maksymalne są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z SoC i mepolizumabem, [redacted] dla porównania z benralizumabem oraz [redacted] dla porównania z dupilimymabem, omalizumabem oraz uśrednionego komparatora.

Nie uwzględniając RSS oszacowane wartości progowe/maksymalne są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z wszystkimi analizowanymi komparatorami.

Zdaniem analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE w analizie CUA, wnioskodawca wykonał 3 rodzaje analizy wrażliwości – jednokierunkową, scenariuszową i wielokierunkową analizę. W niniejszej AWA wyniki analizy wrażliwości przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS. Wszystkie testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, scenariuszowej i analizy wielokierunkowej oraz rozkłady prawdopodobieństwa dla parametrów w PSA przedstawiono w rozdziałach 7 i 9.2 AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono sześć wyników dla parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej (3 podnoszące oraz 3 obniżające wynik ICUR uzyskany w ramach analizy podstawowej) Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało [redacted].

[redacted]. W przypadku wariantu zakładającego obniżenie kosztu tezepelumabu o 20% [redacted]. Pozostałe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.2.1 AE wnioskodawcy.

Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie TEZ vs. SoC z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR (% zmiana) [zł/QALY]
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Obniżenie wieku pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted] (+32%)
Podwyższenie użyteczności stanu zdrowia: astma kontrolowana	[redacted]	[redacted]	[redacted] (+26%)
Podwyższenie wieku pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted] (+18%)

¹ 190 380 zł/QALY

Podwyższenie śmiertelności z powodu zaostżeń			(-8%)
Obniżenie użyteczności stanu zdrowia: astma kontrolowana			(-13%)
Obniżenie kosztu tezepelumabu			(-17%)

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej, zgodnie ze scenariuszową analizą wrażliwości miało przyjęcie: śmiertelności związanej z astmą zgodnie z dokumentem NICE TA565, populacji ITT z badań NAVIGATOR/SOURCE, dyskontowania kosztów i efektów na poziomie 5% oraz przyjęcie założenia o braku dyskontowania efektów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 9.2.2 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W związku z publikacją Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 analitycy Agencji zaktualizowali wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości do aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA progu opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 12. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA TEZ vs SoC, perspektywa NFZ, z uwzględnionym RSS

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY) w wariancie uwzględniającym RSS wynosi

Analiza wrażliwości TEZ vs terapie biologiczne

W ramach analizy minimalizacji kosztów TEZ vs. inne leki biologiczne stosowane w PL B.44 przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Dla każdego leku przedstawiono osobno wyniki dla 12 testowanych wariantów (dodatkowo przedstawiono wyniki dla porównania z komparatorem ważonym). Wyniki analizy przedstawiono w rozdziale 9.1 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania z SoC wykonano CUA, dla porównania z lekami biologicznymi wykonano CMA
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności dla porównania z SoC i horyzont 2-letni dla porównania z terapiami biologicznymi
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości minimalne maksymalne (-20%, +20%) względem wartości użyteczności uzyskanych z badania NAVIGATE i SOURCE
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną/wielokierunkową analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- W ramach oszacowywania konsekwencji przewlekłego stosowania OCS uwzględniono wskaźniki zapadalności, zamiast chorobowości.
- Współczynnik śmiertelności został zmieniony poprzez nałożenie korekty +15% względem wartości zawartych w odnalezionych publikacjach Watson 2007 i de Vries 2010. Decyzja o nałożeniu korekty jest zgodna z założeniami Zespołu Oceniającego NICE.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania TEZ vs. SoC, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy. Dla porównania z terapiami biologicznymi wykonano CMA, w związku z wykazaną w meta-analizie równorzędnością tezepelumabu względem pozostałych leków.

W obecnej sytuacji refundacyjnej dla populacji niespełniającej kryteriów włączenia do obecnego PL B.44 nie istnieje żaden aktywny komparator, który mógł zostać zastosowany w miejsce wnioskowanego leku. Dla populacji, która spełnia kryteria włączenia obecnego PL B.44 komparatory stanowią wszystkie leki biologiczne wymienione w owym PL. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób

ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z badań NAVIGAOR i SOURCE z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in długości horyzontu czasowego, dawkowania leków, użyteczności stanów zdrowia i śmiertelności. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest przyjęcie w modelu wyłącznie cen przetargowych komparatorów, będących lekami biologicznymi. Porównanie kosztu stosowania tezepelumabu z cenami przetargowymi leków biologicznych, zarówno w wariancie obejmującym RSS, jak i w wariancie jego nieobejmującym zawyża efekt RSS w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wskazania bibliograficzne przedstawione w AE wnioskodawcy nie pozwalały na weryfikację poprawności obliczeń wykonanych przez wnioskodawcę dotyczących macierzy przejść między stanami w modelu. Istotnym również ograniczeniem jest częściowy brak danych epidemiologicznych, dotyczących występowania chorób współistniejących związanych z przewlekłym stosowaniem OCS.

W horyzoncie czasu badań (52 tyg.), zgodnie z wyliczeniami zawartymi w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, uzyskane QALY wynosi [redacted]. W dożywotnym horyzoncie czasowym całkowite uzyskane QALY wyniosło [redacted]. Procentowy udział uzyskanych QALY w horyzoncie badania względem horyzontu dożywotnego w modelu wynosi 6,9%.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z danych przetargowych NFZ, Zarządzeń DSOZ Prezesa NFZ oraz Obwieszczenia, aktualnych na dzień złożenia wniosku.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości skrajnych, wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych. W ramach walidacji wewnętrznej wykonano również jednokierunkową analizę wrażliwości.

W związku z niezidentyfikowaniem punktów końcowych, które mogły by posłużyć do długookresowego porównania z informacjami z badań rzeczywistej praktyki klinicznej przez wnioskodawcę, wnioskodawca odstąpił od wykonania walidacji zewnętrznej.

W ramach analizy konwergencji, dokonano porównania modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: CADTH 2023, ICER 2023 i NICE 2023, we wszystkich założono dożywotni horyzont czasowy. „W każdej z włączonych analiz ocena wyników klinicznych oparta była na badaniach RCT NAVIGATE, gdzie populację docelową stanowili pacjenci w wieku 12 lat chorzy na ciężką, niekontrolowaną astmę oraz SOURCE, przeprowadzonym w populacji dorosłych chorych na astmę ciężką przewlekłe leczonych OCS. Wszystkie trzy analizy przeprowadzone metodą analizy kosztów-użyteczności korzystały z modelu o analogicznej strukturze, co przedstawiony w niniejszym dokumencie, jednak ze względu na różne charakterystyki systemów ochrony zdrowia, trudno bezpośrednio zestawić ze sobą osiągnięte w nich wyniki dotyczące kosztów. Inkrementalny efekt zdrowotny w analizach ICER 2023 i CADTH 2023 wynosił 1,1 QALY i był nieco niższy od uzyskanego w niniejszej analizie (1,66 QALY), co może wynikać z różnych źródeł oszacowania śmiertelności związanej z astmą oraz uwzględnionej populacji. W analizie NICE 2023, opartej na wynikach w podgrupie zgodnej z niniejszą analizą (co najmniej 3 zaostrzenia w poprzednim roku), efekty zdrowotne nie zostały ujawnione.”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania TEZ vs. SoC, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy. Dla porównania z terapiami biologicznymi wykonano CMA, w związku z wykazaną w meta-analizie równorzędnością tezepelumabu względem pozostałych leków.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że przy uwzględnieniu RSS, stosowanie TEZ jest tańsze w porównaniu do uśrednionego komparatora, dupilimumabu i omalizumabu oraz równe kosztowo z benralizumabem, droższe natomiast w porównaniu z mepolizumabem. Bez uwzględnienia RSS tezepelumab jest droższy od wszystkich terapii.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne z badań NAVIGAOR i SOURCE z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in. długości horyzontu czasowego, dawkowania leków, użyteczności stanów zdrowia i śmiertelności. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

Uwzględniając RSS, oszacowane wartości progowe/maksymalne są: [] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z SoC i mepolizumabem, [] dla porównania z benralizumabem oraz [] dla porównania z dupilimumabem, omalizumabem oraz uśrednionego komparatora.

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych wartości stanów zdrowia dla astmy kontrolowanej, kosztu tezepelumabu, wiek pacjentów wchodzących do modelu oraz alternatywne wartości śmiertelności z powodu zaostrzeń.

Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest przyjęcie w modelu wyłącznie cen przetargowych komparatorów, będących lekami biologicznymi. Porównanie kosztu stosowania tezepelumabu z cenami przetargowymi leków biologicznych, zarówno w wariacie obejmującym RSS, jak i w wariacie jego nieobejmującym zawiąza efekt RSS w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wskazania bibliograficzne przedstawione w AE wnioskodawcy nie pozwalały na weryfikację poprawności obliczeń wykonanych przez wnioskodawcę dotyczących macierzy przejść między stanami w modelu. Istotnym również ograniczeniem jest częściowy brak danych epidemiologicznych, dotyczących występowania chorób współistniejących związanych z przewlekłym stosowaniem OCS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„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) 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”.

Perspektywa oraz horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Wnioskodawca zaprezentował również wyniki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców oraz perspektywy świadczeniobiorców w wersji elektronicznej modelu. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, którą tworzyć będzie produkt leczniczy Tezspire.

Porównywane scenariusze

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje przedłużenie na horyzont analizy aktualnego stanu, w którym we wnioskowanym wskazaniu nie następują zmiany w refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Tezspire nie będzie podlegał 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 bez zastosowania terapii biologicznych (SoC).

Scenariusz nowy obrazuje hipotetyczną sytuację, w której Minister Zdrowia wydaje pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tezspire będzie podlegał 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).

Kluczowe założenia

Prognozowany odsetek i liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymają tezepelumab zamiast innych leków biologicznych z programu B.44 w kolejnych latach w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego, 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.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (wariant minimalny/maksymalny).

Na analizę wpływu na budżet składa się również deterministyczna analiza wrażliwości, gdzie przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

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.

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, niespełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych, a więc grupę o silnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej (w której jedyną terapię opcjonalną stanowi SoC).

Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia biologicznego w ramach obecnych kryteriów programu B.44, wykonano w oparciu o prognozy liczebności populacji docelowych opracowane na potrzeby wniosków refundacyjnych oraz analiz weryfikacyjnych dla leków: Nucala (mepolizumab), Fasenna (benralizumab) oraz Dupixent (dupilumab). Zawarte w opracowaniach oszacowania zostały zmodyfikowane uwzględniając najnowsze dostępne dane epidemiologiczne oraz dane GUS dotyczące ludności Polski. Z kolei historyczne dane dotyczące liczby pacjentów otrzymujących leki biologiczne w ramach programu lekowego B.44 zaczerpnięto z portalu Statystyki NFZ dostępnego na stronach Funduszu, jak również z załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia.

W celu obliczenia liczebności subpopulacji niespełniających kryteriów dla obecnie refundowanych leków biologicznych w ramach PL, ale kwalifikujących się do terapii tezepelumabem, wnioskodawca oszacował łączną liczbę chorych na astmę niekontrolowaną ciężką w Polsce oraz liczebność pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego. Wnioskodawca założył, że różnica między tymi populacjami odpowiada populacji chorych kwalifikujących się do tezepelumabu, którzy jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego B.44. Rozpowszechnienie astmy w Polsce, w tym m.in. z alergiczną alergiczną/eozynofilową/ Th2 oraz udział astmy ciężkiej i/lub niekontrolowanej w populacji chorych z astmą oszacowano na podstawie danych zidentyfikowanych w ramach szybkiego przeglądu literatury wnioskodawcy.

Szczegóły dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku zawarte są w rozdz. 3.1 oraz w załącznikach 13.2, 13.3 oraz 13.4 BIA wnioskodawcy.

Koszty

W analizie kosztów w BIA wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne leczenia ciężkiej astmy:

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

W ramach kategorii kosztowych w BIA wnioskodawcy uwzględniono:

- 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.

Koszt tezepelumabu przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Koszt terapii opcjonalnych, koszt podania leków biologicznych w programie lekowym oraz koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym zaczerpnięto z komunikatów DGL 01/03/2023, NFZ 69/2023/DGL oraz UR NFZ 8/2023, a także ze strony Internetowej <https://platformazakupowa.pl/> i raportów Agencji. Zużycie poszczególnych substancji leczniczych przyjęto za właściwymi ChPL, publikacjami Jahnz-Różyk 2018 i Jahnz-Różyk 2015a oraz aktualnego na dzień złożenia wniosku o na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Z kolei roczny koszt ICS+LABA oszacowano w oparciu o AE wnioskodawcy, jak również koszt jednostkowy OCS (prednizon), gdzie dodatkowo posłużono się danymi ze statystyk MZ oraz NFZ.

Koszty dla pozostałych kategorii kosztowych, uwzględnionych w modelu BIA wnioskodawcy, zostały oszacowane na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ i przedstawionych w nich wycen poszczególnych świadczeń (zgodnie z AE wnioskodawcy).

Podsumowanie danych wejściowych modelu dla analizy podstawowej zamieszczono w BIA wnioskodawcy, w rozdz. 6.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji; w nawiasach warianty minimalny oraz maksymalny

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	54 154	54 064
• pacjenci spełniający kryteria obecnego programu B.44	48 019	47 933
• pacjenci niespełniający kryteriów obecnego programu B.44	6 134	6 131
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]; w nawiasach warianty minimalny oraz maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty tezepelumabu				
Koszty omalizumabu	40,1 (32,1 – 48,1)	41,8 (33,4 – 50,1)	40,1 (32,1 – 48,1)	41,8 (33,4 – 50,1)
Koszty mepolizumabu	32,5 (26,0 – 39,0)	33,9 (27,1 – 40,6)	32,5 (26,0 – 39,0)	33,9 (27,1 – 40,6)
Koszty benralizumabu	46,0 (36,8 – 55,2)	48,0 (38,4 – 57,6)	46,0 (36,8 – 55,2)	48,0 (38,4 – 57,6)
Koszty dupilumabu				
Koszty farmakoterapii SoC	3,3 (2,6 – 3,9)	3,9 (3,1 – 4,6)	3,3 (2,6 – 3,9)	3,9 (3,1 – 4,6)
Koszty pozostałe	36,5 (29,2 – 43,8)	43,4 (34,7 – 52,1)	36,5 (29,2 – 43,8)	43,4 (34,7 – 52,1)
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty tezepelumabu				
Koszty omalizumabu	35,1 (28,1 – 42,1)	31,6 (25,3 – 38,0)	35,1 (28,1 – 42,1)	31,6 (25,3 – 38,0)

Koszty mepolizumabu	29,5 (23,6 – 35,4)	27,7 (22,2 –33,2)	29,5 (23,6 – 35,4)	27,7 (22,2 –33,2)
Koszty benralizumabu	41,1 (32,9 – 49,3)	38,9 (31,1 – 46,6)	41,1 (32,9 – 49,3)	38,9 (31,1 – 46,6)
Koszty dupilumabu				
Koszty farmakoterapii SoC	3,3 (2,6 – 3,9)	3,9 (3,1 – 4,6)	3,3 (2,6 – 3,9)	3,9 (3,1 – 4,6)
Koszty pozostałe	37,4 (29,9 – 44,9)	45,5 (36,4 – 54,6)	37,4 (29,9 – 44,9)	45,5 (36,4 – 54,6)
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty tezepelumabu				
Koszty omalizumabu	-5,0 (-4,0 – -6,0)	-10,1 (-8,1 – -12,2)	-5,0 (-4,0 – -6,0)	-10,1 (-8,1 – -12,2)
Koszty mepolizumabu	-3,0 (-2,4 – -3,6)	-6,2 (-4,9 – -7,4)	-3,0 (-2,4 – -3,6)	-6,2 (-4,9 – -7,4)
Koszty benralizumabu	-4,9 (-3,9 – -6,0)	-9,1 (-7,3 – -11,0)	-4,9 (-3,9 – -6,0)	-9,1 (-7,3 – -11,0)
Koszty dupilumabu				
Koszty farmakoterapii SoC	0,0	0,0	0,0	0,0
Koszty pozostałe	0,9 (0,7 – 1,1)	2,1 (1,7 – 2,5)	0,9 (0,7 – 1,1)	2,1 (1,7 – 2,5)
Koszty sumaryczne				

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [redacted] chorych w I roku refundacji oraz [redacted] chorych w II roku refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z [redacted], które z perspektywy NFZ wyniosą [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy. W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] (I rok) i [redacted] (II rok). Całkowity koszt refundacji leku Tezspire oszacowano na [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, całkowity koszt tezepelumabu wyniesie odpowiednio [redacted] w I oraz [redacted] w II roku refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ (różnica w inkrementalnych kosztach sumarycznych nie przekraczała 0,3%).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 2.4 BIA wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Ocena wyboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Wnioskowany lek nie był dotychczas finansowany w analizowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Aktualną sprzedaż komparatorów przyjęto na podstawie danych NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której rozpatrywano 17 alternatywnych scenariuszy. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej. Ponadto na analizę wpływu na budżet składa się oprócz wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) również analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 11 BIA wnioskodawcy):

- „(...) 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 włączenia 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. ████████ 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.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W BIA wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego. W ramach wariantów skrajnych analizy manipulowano założeniami dotyczącymi udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach jej refundacji. Szczegóły odnośnie do analizy wpływu na budżet w wariantach maksymalnym i minimalnym znajdują się w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

Ponadto, wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanym scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku Tezspire. Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia. Szczegóły odnośnie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem przyjętych założeń znajdują się w rozdz. 8.3 BIA wnioskodawcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla scenariuszy analizy wrażliwości mających największy wpływ (+/-10%) na analizę wpływu na budżet.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS/bez RSS dla leku Tezspire dla paramentów o największym wpływie na budżet (+/-10%).

Wariant	Z RSS				Bez RSS			
	Wpływ na budżet – I rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y	Wpływ na budżet – II rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y	Wpływ na budżet – I rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y	Wpływ na budżet – II rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena leku Tezspire zmniejszona o 5%	■	■	■	■	■	■	■	■
Cena leku Tezspire zwiększona o 5%	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie omalizumabu – min (438,9 mg vs 511,2 mg)	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania leków biologicznych - wizyta ambulatoryjna (146,02 zł vs 552,21 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywna cena jednostkowa mepolizumabu (cena przetargowa)	■	■	■	■	■	■	■	■
Poziom zastępowania leków biologicznych – min (10%)	■	■	■	■	■	■	■	■
Poziom zastępowania leków biologicznych – max (40%)	■	■	■	■	■	■	■	■
Poziom zastępowania SoC – wolniejsze tempo (1. rok: 1,55%, 2. rok: 2,15%)	■	■	■	■	■	■	■	■
Poziom zastępowania SoC – szybsze tempo (1. rok: 2,86%, 2. rok: 3,78%)	■	■	■	■	■	■	■	■

W przypadku żadnego z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. Bez RSS oraz w przypadku uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, największy wpływ na wyniki BIA wnioskodawcy miało uwzględnienie szybszego tempa poziomu zastępowania SoC (w I roku: ■, w II roku: ■) na podstawie danych z lat 2020-2021. Zmiana procentowa względem wariantu podstawowego wyniosła ■ w I roku refundacji oraz ■ w II roku (z RSS) oraz ■ w I roku i ■ w II roku refundacji (bez RSS). Drugi największy wpływ na wyniki BIA wnioskodawcy miało również uwzględnienie wolniejszego tempa zastępowania SoC opierając się na danych z lat 2018-2019 (w I roku: ■ w II roku: ■). Zmiana procentowa względem wariantu podstawowego wyniosła ■ w I roku refundacji oraz ■ w II roku (z RSS) oraz - ■ w I roku i ■ w II roku refundacji (bez RSS).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

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 [redacted] wydatków płatnika publicznego (o [redacted] rocznie w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu ryzyka oraz o [redacted] rocznie bez RSS) w ramach programu leczenia ciężkiej astmy. 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.

Zgodnie z przyjętymi prognozami zastępowania technologii opcjonalnych przez wnioskowaną technologię, roczna liczba pacjentów leczonych tezepelumabem w wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym wyniesie odpowiednio [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. W przypadku żadnego z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. 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 [redacted] do [redacted] z uwzględnieniem RSS i od [redacted] do [redacted] bez uwzględnienia RSS).

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali tezepelumab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, [REDACTED] (AR wnioskodawcy, rozdz. 4).

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] rocznie. Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających o [REDACTED] rocznie maksymalne szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o refundacji produktu leczniczego Tezspire (w wariantcie maksymalnym bez RSS). Szczegóły przeprowadzonych szacunków zamieszczono w rozdz. 5 AR wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tezspire/tezepelumabu we wskazaniu astma przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.10.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: *tezspire* oraz *tezepelumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 3 pozytywne warunkowo oraz 1 negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zbliżoną skuteczność do aktualnie dostępnych leków biologicznych. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo postawiono warunek ilości zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym oraz nieadekwatnej kontroli z wykorzystaniem kortykosteroidów. W rekomendacji negatywnej wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu w miejsce komparatorów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla Tezspire/tezepelumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2023	Ciężka astma. Brak adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem. Wiek ≥ 12 lat.	<u>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</u> Rekomendacja bazuje na wykazanej w stosunku do placebo skuteczności w zakresie redukcji rocznej częstości zaostrzeń astmy. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie przy zapewnieniu efektywności kosztowej na której oparto decyzję lub dostarczenia leku w cenie równoważnej lub niższej.
G-BA 2023	Ciężka astma. Brak adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia wysokimi dawkami ICS i innym lekiem. Wiek ≥ 12 lat.	<u>Rekomendacja: negatywna</u> Nie stwierdzono dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania produktu w miejsce komparatorów.
NICE 2023	Ciężka astma. Brak adekwatnej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia standardowego. Wiek ≥ 12 lat.	<u>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</u> Terapia tezepelumabem w skojarzeniu jest rekomendowana u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • U których w poprzednim roku wystąpiły co najmniej trzy zaostrzenia; • Podawane są doustne kortykosteroidy podtrzymujące. Porównanie pośrednie z lekami biologicznymi wskazuje na zbliżoną skuteczność tezepelumabu jednak wyniki obarczone są niepewnością. Szacunki efektywności kosztowej wskazują że tezepelumab jako terapia dodana jest efektywny kosztowo w porównaniu z terapią standardową oraz innymi lekami biologicznymi.
HAS 2023	Ciężka astma. Wiek ≥ 12 lat.	<u>Rekomendacja: pozytywna</u> Dostępne dowody wskazują na niewielką kliniczną wartość dodaną wynikającą ze stosowania, podobnie jak oceniane komparatory (dupilumab, benralizumab, mepolizumab, omalizumab).
CADTH 2022	Ciężka astma. Wiek ≥ 12 lat.	<u>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</u> Tezspire rekomendowany jest wyłącznie u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • U których w przeciągu roku wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia astmy; • Choroba nie jest adekwatnie kontrolowana wysokimi dawkami ICS. Ze względu na brak efektywności kosztowej, konieczne jest obniżenie ceny.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Tezspire (tezepelumab) jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – w Liechtensteinie, Niemczech, Szwajcarii i Szwecji. Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych w tych krajach. W Liechtensteinie, Niemczech i w Szwajcarii finansowanie ograniczone jest do wskazania zgodnego z zarejestrowanym. W Szwecji ograniczone jest do wskazania „nieodpowiedniej kontrolowanej astmy pomimo leczenia podtrzymującego dużymi dawkami wziewnych steroidów w połączeniu z innym lekiem i charakteryzujących się podwyższoną liczbą eozynofiliów oraz FeNO lub z astmą alergiczną”. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Poza wymienionymi czterema krajami, lek jest dostępny w obrocie, lecz nie jest refundowany, w pięciu krajach – Austrii, Danii, Finlandii, Królestwie Niderlandów i Luksemburgu. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA; pogrubioną czcionką zaznaczono kraje, w których lek Tezspire jest dostępny w obrocie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Królestwo Niderlandów			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku 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, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

ICD-10: J45 – astma oskrzelowa

ICD-10: J82 – eozynofilia płucna niesklasyfikowana gdzie indziej

Astma trudna do leczenia to astma, która jest niekontrolowana pomimo złożonego leczenia (tj. stosowania średnich lub dużych dawek GKS wziewnych razem z LABA; doustnych GKS) lub która wymaga takiego leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli objawów i zmniejszenia ryzyka zaostrzeń.

Odsetek pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą szacowany jest na poziomie ok. 5%. Niemniej choroba cechuje się uporczywymi objawami i ograniczoną wydolnością wysiłkową, wpływem na zdolność do pracy zarobkowej, częste hospitalizacje, złą jakością życia i lękiem o życie. Pacjenci chorujący na ciężką astmę ponoszą 4-krotnie wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby i 2-krotnie częściej korzystają z doraźnej pomocy medycznej oraz 4-krotnie częściej są niezdolni do wykonywania pracy zawodowej powyżej 5 dni roboczych w porównaniu z osobami o łagodnym przebiegu choroby. Ciężka, niekontrolowana astma stanowi również poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego z uwagi na wysokie koszty leczenia, bo choć choruje na nią niewielki odsetek pacjentów, to ich leczenie pochłania ponad 50% środków związanych z opieką na chorych na astmę w ogóle. Częstość występowania astmy ciężkiej wśród ogółu chorych na astmę w krajach europejskich ocenia się na 5–10%. W badaniach posługujących się kryteriami ciężkiej niekontrolowanej astmy wg raportu GINA jej rozpowszechnienie wśród ogółu chorych na astmę szacowano między 1,8% a 38,9%.

Alternatywne technologie medyczne

Zastosowawszy ograniczenie wyszukiwania rekomendacji klinicznych do dokumentów opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 19.09.2022 r., odnaleziono pięć dokumentów towarzystw naukowych lub innych grup eksperckich spełniających przyjęte kryteria, w tym jedno opracowanie polskie (PTA/PTChP 2020) i cztery dokumenty zagraniczne (GINA 2023, Castagnoli 2023, Godbout 2023 oraz Shah 2023).

W przypadku terapii rekomendowanych jako leczenie uzupełniające do SoC dla pacjentów z ciężką astmą możliwe do zastosowania są:

- leki biologiczne:
 - **anty-TSLP – tezepelumab**: w przypadku wszystkich pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą;
 - **anty-IgE – omalizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną;
 - **anty-IL5**:
 - mepolizumab: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 6 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną;
 - reslizumab: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 18 lat z ciężką eozynofilową astmą;
 - **anty-IL5R – benralizumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką eozynofilową astmą niekontrolowaną;
 - **anty-IL4R α – dupilumab**: w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą niekontrolowaną w przypadku pacjentów w wieku ≥ 12 lat, dla których charakterystyczne są FeNO ≥ 20 ppb i/lub poziom eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$).
- leki niebiologiczne:
 - LAMA (ang. long-acting muscarinic antagonists, długodziałający antagoniści muskarynowi) – bromek tiotropium – jako samodzielny lek lub potrójnie terapia skojarzona;

- azytromycyna – w małych dawkach (dorośli), ale najpierw należy sprawdzić płwocinę pod kątem atypowych prątków sprawdzić EKG pod kątem długiego OTC (i sprawdzić ponownie po miesiącu leczenia) i rozważyć potencjalną oporność na antybiotyki,
- GKS doustne w niskich dawkach – u niektórych pacjentów z ciężką astmą jako ostatnia opcja leczenia;
- termoplastyka oskrzeli – w przypadku niektórych dorosłych pacjentów z ciężką postacią astmy. Jednak dowody na skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo są ograniczone;
- zatrzymanie nieskutecznych terapii dodatkowych;
- kontynuacja optymalizacji leczenia;

Wnioskodawca jako komparator wybrał:

- w populacji chorych z ciężką postacią astmy obecnie niekwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych: leczenie standardowe (SoC, ang. standard of care) +/- placebo;
- w populacji chorych z ciężką postacią astmy obecnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja pacjentów nie kwalifikujących się aktualnie do leczenia biologicznego

W subpopulacji pacjentów nie kwalifikujących się aktualnie do terapii lekami biologicznymi za komparator uznano terapię standardową. Analizę skuteczności oparto w szczególności o wyniki badań NAVIGATOR oraz PATHWAY.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stwierdzono istotną przewagę tezepelumabu nad terapią standardową w zakresie m.in.:

- Redukcji rocznej częstości zaostrzeń (AAER) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką ICS;
- Redukcji częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji;
- Zmiany bezwzględnej wartości FEV1;
- Kontroli objawów astmy – w skali ACQ;
- Poprawy jakości życia – w skali AQLQ.

Populacja pacjentów kwalifikujących się do aktualnie dostępnych leków biologicznych

Analizę oparto o wyniki porównania pośredniego z omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem

Zgodnie z wynikami metaanalizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę w podstawowym wariancie stwierdzono istotną przewagę tezepelumabu nad:

- Omalizumabem, w zakresie:
 - Redukcji rocznej częstości zaostrzeń (AAER) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką ICS;
 - Redukcji częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji;
- Benralizumabem, w zakresie:
 - Redukcji rocznej częstości zaostrzeń (AAER) w subpopulacji pacjentów z wyjściowo wysoką dawką ICS.

W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano wyników istotnych statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa tezepelumabu oraz komparatorów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności dla porównania TEZ vs. SoC, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy

typ analizy. Dla porównania z terapiami biologicznymi wykonano CMA, w związku z wykazaną w meta-analizie równorzędnością tezepelumabu względem pozostałych leków.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że przy uwzględnieniu RSS, stosowanie TEZ jest [redacted] w porównaniu do uśrednionego komparatora, dupilimumabu i omalizumabu oraz [redacted] z benralizumabem, [redacted] w porównaniu z mepolizumabem. Bez uwzględnienia RSS tezepelumab jest [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS stosowanie TEZ w miejsce SoC [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania TEZ vs. SoC w tym wariancie wyniósł [redacted]. W wariancie nieuwzględniającym RSS ICUR dla porównania TEZ vs. SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z publikacją Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 analitycy Agencji zaktualizowali wyniki analizy progowej i probabilistycznej analizy wrażliwości do aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA progou opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla porównania TEZ vs. SoC wynosi [redacted].

Ceny maksymalne dla porównania z terapiami biologicznymi, wyrażone jako cena zbytu netto, wyniosły:

- vs. benralizumab: [redacted];
- vs. mepolizumab: [redacted];
- vs. dupilumab: [redacted];
- vs. omalizumab: [redacted];
- vs. uśredniony komparator: [redacted].

Uwzględniając RSS, oszacowane wartości progowe/maksymalne są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z SoC i mepolizumabem, [redacted] dla porównania z benralizumabem oraz [redacted] dla porównania z dupilimumabem, omalizumabem oraz uśrednionego komparatora.

Nie uwzględniając RSS oszacowane wartości progowe/maksymalne są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z wszystkimi analizowanymi komparatorami.

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie alternatywnych wartości stanów zdrowia dla astmy kontrolowanej, kosztu tezepelumabu, wiek pacjentów wchodzących do modelu oraz alternatywne wartości śmiertelności z powodu zaostrzeń.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY) przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Tezpire (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 pod-trzymującym wiązałaby się z [redacted] wydatków płatnika publicznego (o [redacted] rocznie w wariancie z uwzględnieniem instrumentu ryzyka oraz o [redacted] rocznie bez RSS) w ramach programu leczenia ciężkiej astmy. 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.

Zgodnie z przyjętymi prognozami zastępowania technologii opcjonalnych przez wnioskowaną technologię, roczna liczba pacjentów leczonych tezepelumabem w wariancie podstawowym w scenariuszu nowym wyniesie odpowiednio [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku.

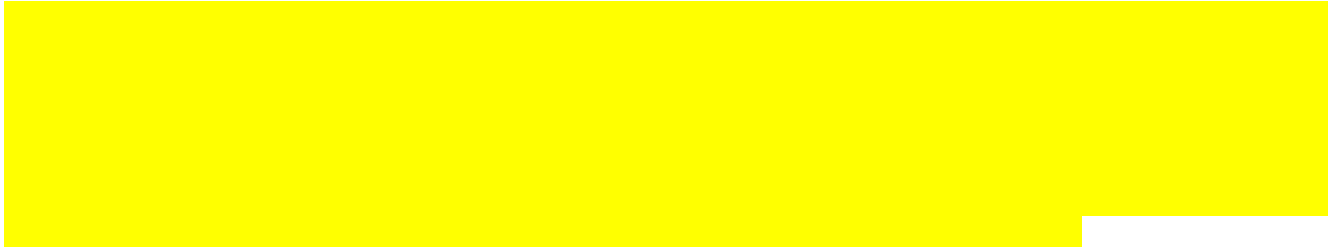
Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. W przypadku żadnego z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. Największy wpływ

² 190 380 zł/QALY

na wydatki inkrementalne w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej miało założenie dotyczące poziomu zastępowania strategii SoC przez tezepelumab (zmiana względem wariantu podstawowego od [REDACTED] do [REDACTED] z uwzględnieniem RSS i od [REDACTED] do [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali tezepelumab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, trzy pozytywne warunkowo oraz jedną negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zbliżoną skuteczność do aktualnie dostępnych leków biologicznych. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo postawiono warunek ilości zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym oraz nieadekwatnej kontroli z wykorzystaniem kortykosteroidów. W rekomendacji negatywnej wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu w miejsce komparatorów.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust.2 pkt 2 Rozporządzenia) oraz nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust.1 pkt 2). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), w których wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej na korzyść tezepelumabu względem omalizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu w populacjach możliwie zbliżonych do wnioskowanej. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, również odnaleziono badania wtórne wskazujące na występowanie istotnie statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej, na korzyść wnioskowanej technologii medycznej (m.in. Ando 2022, Menzies-Gow 2022a). Odnaleziono również badania wtórne, wskazujące na porównywalną skuteczności ocenianych technologii medycznych. W związku z brakiem możliwości jednoznacznej oceny występowania lub braku występowania istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapeutycznej porównywanych technologii medycznych, proszę o przedstawienie w ramach AE wnioskodawcy, wyników z zastosowaniem techniki analizy użyteczności kosztów, dla porównań tezepelumabu względem: omalizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu.</p>	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił argumentację przeciwko wykonaniu analizy kosztów-użyteczności. Zdaniem wnioskodawcy wykonanie CUA wprowadziłoby dodatkową niepewność wnioskowania.</p> <p>Analitycy podtrzymują swoje stanowisko.</p>
<p>Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych zawierającego porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), dla której nie załączono materiałów zawierających kod źródłowy oraz wykorzystane dane wejściowe. W związku z powyższym nie jest możliwa wiarygodna ocena prawidłowości uzyskanych wyników. Zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie powyższych danych wykorzystanych w NMA, w celu dokonania jej weryfikacji.</p>	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca przedstawił opis wykorzystanych narzędzi oraz przykład implementacji, nie dostarczył jednak materiałów pozwalających na weryfikację poprawności przedstawionych wyników.</p> <p>Analitycy podtrzymują swoje stanowisko.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Abdelgalil 2022** Shaban Abdelgalil M, Ahmed Elrashedy A, Awad A K, Reda Gad E, Ali M, Abdelmoez Farahat R, Hassan Shawki B, Abd-ElGawad . Safety and efficacy of tezepelumab vs. placebo in adult patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1):20905
- Ando 2022** Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara . Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022; 11(5)
- Ayres 2004** Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708
- Bardelas 2012** Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* 2012; 49(2):144-152
- Bel 2014** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord I. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189-1197
- Bleecker 2016** Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056):2115-2127
- Bleecker 2018** Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli J. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52(4)
- Bourdin 2021** Bourdin A, Papi AA, Corren J, Virchow JC, Rice MS, Deniz Y, Djandji M, Rowe P, Pavord I. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021; 76(1):269-280
- Bourdin 2022** Bourdin A, Martin N, Ambrose C, Ponnarambil S, Hunter G, Molino N, Cook B. Effect of tezepelumab on exacerbation-related intravenous corticosteroid use in patients with severe, uncontrolled asthma in NAVIGATOR. *European Respiratory Journal* 2022; 60.
- Bousquet 2011** Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey . Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011; 66(5):671-678
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brusselle 2022** Brusselle G, Martin N, Ponnarambil S, et al. Effect of tezepelumab on a composite of asthma exacerbations and acute worsening events, CompEx, in the phase 3 NAVIGATOR study. *European Respiratory Society*; 2022.
- Brusselle 2022a** Brusselle G, Spahn J, Hunter G, Martin N, Llanos-Ackert J, Ponnarambil S. Efficacy of tezepelumab according to age at asthma onset in NAVIGATOR. In: 05.01 - Airway Pharmacology and Treatment. *European Respiratory Society*; 2022:1835.
doi:10.1183/13993003.congress-2022.1835
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Busse 2013** Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan . High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2):485-600000000000
- Busse 2018** Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Akinlade B, Eckert L, Chao J, Graham NMH, Teper . Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther* 2018; 35(5):737-748
- Busse 2020** Busse WW, Maspero JF, Lu Y, Corren J, Hanania NA, Chipps BE, Katelaris CH, FitzGerald JM, Quirce S, Ford LB, Rice MS, Kamat S, Khan AH, Jagerschmidt A, Harel S, Rowe P, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Graham NMH, Teper . Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(5):565-5760
- Busse 2021** Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, Deniz Y, Patel N, Harel S, Rowe PJ, Graham NMH, O'Riordan T, Pavord I. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med* 2021; 9(10):1165-1173
- Castro 2018** Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martinova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper . Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2486-2496
- Castro 2020** Castro M, Rabe KF, Corren J, Pavord ID, Katelaris CH, Tohda Y, Zhang B, Rice MS, Maroni J, Rowe P, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Teper . Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res* 2020; 6(1)

- Castro 2022** Castro M, Ambrose CS, Colice G, et al. On-treatment clinical remission with tezepelumab among patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study. In: 05.01 - Airway Pharmacology and Treatment. European Respiratory Society; 2022:2287.
doi:10.1183/13993003.congress-2022.2287
- Chanez 2010** Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard . Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104(11):1608-1617
- Chen 2023** Chen M L, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2023; 11(5):1475-1484.e20
- Cheng 2021** Cheng S. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma: Focus on Benralizumab and Tezepelumab. *Life (Basel)* 2021; 11(8)
- Chipps 2018** Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(5):504-5110000
- Chupp 2017** Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke . Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5):390-400
- Chupp 2019** Chupp G, Lugogo NL, Kline JN, Ferguson GT, Hirsch I, Goldman M, Zangrilli JG, Trudo . Rapid onset of effect of benralizumab on morning peak expiratory flow in severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122(5):478-485
- Corren 2017** Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377(10):936-946
- Corren 2019** Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, Graham NMH, Mastey V, Abbé A, Taniou C, Mahajan P, Teper A, Pirozzi G, Eckert. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122(1):41-4900
- Corren 2019a** Corren J, Castro M, Ford LB, Bernstein JA, Jayawardena S, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, Graham NMH, et a. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2019; 123(2):222-2240
- Corren 2020** Corren J, Chen S, Callan L, Gil E. The effect of tezepelumab on hospitalizations and emergency department visits in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(2):211-214
- Corren 2020a** Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, Chipps BE, Wenzel SE, Thangavelu K, Rice MS, Harel S, Jagerschmidt A, Khan AH, Kamat S, Maroni J, Rowe P, Lu Y, Amin N, Pirozzi G, Ruddy M, Graham NMH, Teper . Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2):516-526
- Corren 2021** Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, Parnes JR, van der Merwe R, Salapa K, O'Quinn. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(2):187-193
- Corren 2021a** Corren J, Ambrose CS, Salapa K, Roseti SL, Griffiths JM, Parnes JR, Colice . Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(12):4334-4342000000
- Corren 2021b** Corren J, Katelaris CH, Castro M, Maspero JF, Ford LB, Halpin DMG, Rice MS, Radwan A, Deniz Y, Rowe PJ, Teper A, Djandji . Effect of exacerbation history on clinical response to dupilumab in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2021; 58(4)
- Corren 2023** Corren J, Ambrose C S, Griffiths J M, Hellqvist Å, Lindsley A W, Llanos J P, Colice G, Menzies-Gow A. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clinical and experimental allergy* 2023; 53(4):417-428.
DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
- Corren 2023a** Corren J, Wechsler M E, Chupp G, Roseti S L, Hellqvist Å, Martin N, Llanos J P, Ambrose C S, Colice. Efficacy and safety of tezepelumab in patients with uncontrolled disease while receiving maintenance therapy for moderate or severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Mar;11(3):943-945.e2.
doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.042
- Corren 2023b** Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose C S, Hellqvist Å, Roseti S L, Molfino N A, Llanos J P, Martin N, Bowen K, Griffiths J M, Parnes J R, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of PATHWAY and NAVIGATOR Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2023
- Dafauce 2021** Dafauce L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, Bravo MF, Álvarez-Sala R. Psychodemographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol*. 2021 Jan 6;9(1):3.
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.

- Diver 2021** Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molfino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling C. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(11):1299-1312
- Edris 2019** Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse . Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20(1):179
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841-54
- Emson 2020** Emson C, Diver S, Chachi L, Megally A, Small C, Downie J, Parnes JR, Bowen K, Colice G, Brightling C. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):265
- Emson 2021** Emson C, Corren J, Sałapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice . Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with and without Nasal Polyposis: A Post Hoc Analysis of the Phase 2b PATHWAY Study. *J Asthma Allergy* 2021; 14:91-99
- Feist 2023** Feist J, Lipari M, Kale-Pradhan . Tezepelumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Asthma. *Annals of Pharmacotherapy* 2023; 57(1):62-70
- FitzGerald 2016** FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman . Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056):2128-2141
- FitzGerald 2018** FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6(1):51-64
- Garcia 2013** Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, Devouassoux G, de Blay F, Couderc LJ, Didier A, O'Callaghan DS, Girodet PO, Bourdeix I, Le Gros V, Humbert. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144(2):411-419
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Gauvreau 2020** Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths J. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24(8):777-792
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Goldman 2017** Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(9):1605-1613
- Hanania 2011** Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemni JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse . Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9):573-582
- Hanania 2013** Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse . Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8):804-811
- Harrison 2021** Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(3):260-274
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Holgate 2004** Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa G. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4):632-638
- Hoshino 2012** Hoshino M, Ohtawa . Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83(6):520-528
- Humbert 2005** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slaviv R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedecock S, Fox H, Blogg M, Surrey. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3):309-316
- Humbert 2008** Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008; 63(5):592-596

- Jackson 2023** Jackson D, Cook B, Martin N, Clarke N, Hunter G, Llanos-Ackert J P, Ponnarambil S. The proportions of tezepelumab-treated patients with severe, uncontrolled asthma who achieved twice the minimum clinically important difference in patient-reported outcome measures in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergy* 2023; 78:3-4.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- Juniper 1992** Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992; 47(2):76-83.
- Juniper 1999** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-1270. doi:10.1378/chest.115.5.1265
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:58. doi:10.1186/1477-7525-3-58
- Kurihara 2023** Kurihara M, Kabata H, Irie M, Fukunaga K. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. *Allergology International* 2023; 72(1):24-30.
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 401–412.
- Li 2016** Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong . Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(4):319-328
- Li 2020** Li J, Wang C, Liu C, Kang J, Kong L, Huang Y, Liu S, Huang M, Wang L, Fogel R, Jaumont X, Yang J, Zhong . Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. *World Allergy Organ J* 2020; 13(12):100469
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Menzies-Gow 2020** Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):266
- Menzies-Gow 2020a** Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice . DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):279
- Menzies-Gow 2021** Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice . Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19):1800-1809
- Menzies-Gow 2022a** Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022; 25(1):679-690
- Menzies-Gow 2023** Menzies-Gow A, Wechsler M E, Brightling C E, Korn S, Corren J, Israel E, Chupp G, Bednarczyk A, Ponnarambil S, Caveney S, Almqvist G, Gołabek M, Simonsson L, Lawson K, Bowen K, Colice . Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mukherjee 2019** Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, Lemiere C, Boulet LP, Wasserman S, Martin J, Nair. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:21
- Nair 2017** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(24.01.1900):2448-2458
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Niven 2008** Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008; 102(10):1371-1378
- Nopsopon 2023** Nopsopon T, Lassiter G, Chen M L, Alexander G C, Keet C, Hong H, Akenroye A. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(3):747-755.

- Nordenmark 2022** Nordenmark L, Emson C, Hellqvist Å, et al. Tezepelumab reduces mucus plugging in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 2 CASCADE study. *European Respiratory Society*; 2022.
- Ohta 2009** Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto . Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009; 14(8):1156-1165
- Ong 2021** Ong ASE, Chan AKW, Sultana R, Koh MS. Impact of psychological impairment on quality of life and work impairment in severe asthma. *J Asthma*. 2021;58(11):1544-1553.
- Ortega 2014** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1198-1207
- Ortega 2016** Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord I. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7):549-556
- Panettieri 2020** Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, Fe joo R, Barker P, Olsson RF, Martin U. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). *J Asthma Allergy* 2020; 13:115-126
- Pelaia 2021** Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, Vatrella A. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4369.
- Pianigiani 2023** Pianigiani T, Alderighi L, Meocci M, Messina M, Perea B, Luzzi S, Bergantini L, D'Alessandro M, Refini R M, Bargagli E, Cameli P. Exploring the Interaction between Fractional Exhaled Nitric Oxide and Biologic Treatment in Severe Asthma: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2)
- Pillai 2016** Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR, Menzies-Gow A, Rajakulasingam RK, Ying S, Gould HJ, Corrigan C. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J* 2016; 48(6):1593-1601
- Pitre 2023** Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, Hussain M, Leung G, Kirsh S, Su J, Desai K, Coyne J, Mohan S, Zeraatkar D. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(5):595-606.
- Prazma 2021** Prazma CM, Idzko M, Douglass JA, Bourdin A, Mallett S, Albers FC, Yancey S. Response to Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma and Atopic Phenotypes. *J Asthma Allergy* 2021; 14:675-683
- Rabe 2018** Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper . Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2475-2485
- Rabe 2020** Rabe KF, Nair P, Maspero JF, Castro M, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Staudinger HW, Pirozzi G, Akinlade B, et a. The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma. *Respiratory medicine*: x 2020; 2
- Rabe 2022** Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, Castro M, Pavord ID, Maspero JF, Busse WW, Izuhara K, Daizadeh N, Ortiz B, Pandit-Abid N, Rowe PJ, Deniz . Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022
- Ragnoli 2022** Ragnoli B, Morjaria J, Pignatti P, Montuschi P, Barbieri M, Mondini L, Ruggero L, Trotta L, Malerba . Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13:2,04062232210973E+58
- Rogala 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.
- Roy 2022** Roy P, Rafa Z I, Haque S N, Tasha T, Arko S B, Agrawal H, Razu M I, Parisapogu A, Maisha S, Siddique M A, Abbasi F K, Shama N, Dev Nath S, Ghosh A S, Quader . The Impact of Tezepelumab in Uncontrolled Severe Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2022; 14(12):e32156
- Rubin 2012** Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matoso T. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma* 2012; 49(3):288-293
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shinkai 2023** Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, Takeuchi S, Okada H, Tokiyo T, Hayashi N, Takikawa M, Colice G, Almqvist G. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. *Journal of Asthma* 2023; 60(3):616-624.
- Siergiejko 2011** Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut . Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(11):2223-2228

Solèr 2001	Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa . The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. <i>Eur Respir J</i> 2001; 18(2):254-261
Sterne 2019	Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. <i>BMJ</i> 2019; 366: 14898.
Trischler 2021	Trischler J, Bottoli I, Janocha R, Heusser C, Jaumont X, Lowe P, Gautier A, Pethe A, Woessner R, Zerwes HG, Zielen . Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme. <i>Clin Transl Immunology</i> 2021; 10(3):e1255
Urata 2021	Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
Valkenhoef 2021	Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. https://CRAN.R-project.org/package=gemtc
Wechsler 2020	Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, Kaur P, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. <i>Respir Res</i> 2020; 21(1):264
Wechsler 2022	Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Salapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice . Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> 2022; 10(7):650-660
Wells 2009	Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
Wells 2015	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp .
Wenzel 2016	Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper . Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. <i>Lancet</i> 2016; 388(10039):31-44
Wyrwich 2011	Wyrwich, KW; Khan, SA; Navaratnam, P et al. Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. <i>Respiratory Medicine</i> . 2011;105(5):698-712.
Zeitlin 2018	Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. <i>J Asthma Allergy</i> 2018; 11:181-192
Zoumot 2022	Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W, Aljohaney A A, Isse S, Vidyasagar K, Ukwaja K. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Asthma Allergy</i> 2022; 15:1665-1679

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2022	Cadth.ca. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0731%20Tezspire%20-%20Confidential%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)_RW_DM_RW-meta.pdf (data dostępu: 2023-11-03).
Castagnoli 2023	Castagnoli, R., Brambilla, I., Giovannini, M., Marseglia, G. L., & Licari, A. (2023). New approaches in childhood asthma treatment. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> , 23(4), 319–326. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000922
G-BA 2023	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre). G-ba.de. https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904/ (data dostępu: 2023-11-03).
GINA 2023	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org
Godbout 2023	Godbout, K., Bhutani, M., Connors, L. et al. Recommendations from a Canadian Delphi consensus study on best practice for optimal referral and appropriate management of severe asthma. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 19, 12 (2023). https://doi.org/10.1186/s13223-023-00767-6
HAS 2023	TEZSPIRE (tézépélumab) - Asthme. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402822/fr/tezspire-tezepelumab-asthme (data dostępu: 2023-11-03).
NICE 2023	Tezepelumab for treating severe asthma. Org.uk. https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/resources/tezepelumab-for-treating-severe-asthma-pdf-82613726899909 (data dostępu: 2023-11-03).
PTA/PTChP 2020	Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Sliwiński P, Moniuszko M, Glück J, Dobek R, Kulus M. Terapia biologiczna astmy – stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> 2020; 7(2): 64–80

- Shah 2023** Shah PA, Brightling C. Biologics for severe asthma—Which, when and why? *Respirology*. 2023;28(8):709–21. <https://doi.org/10.1111/resp.14520>
- SMC 2023** *Tezepelumab (tezspire)*. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezepelumab-tezspire-full-smc2541/> (data dostępu: 2023-11-03).

Pozostałe publikacje

- AWA Fasentra 2021** Analiza weryfikacyjna. Fasentra (benralizumab). wniosek o objęcie refundacją we wskazaniu: Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej sterydozależnej benralizumabem (ICD-10 J82). Nr: OT.4231.2.2021. Data ukończenia:01.04.2021
- ChPL Tezspire 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire z dnia 19.04.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>
- Kupryś-Lipińska 2015** Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport – astma ciężka sytuacja pacjentów w Polsce. Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP 2015.
- Świerczyńska-Krępa 2022** Świerczyńska Krępa. Astma. Rozdział C: Choroby dróg oddechowych. W: Interna Szczeklika. Pod redakcją P. Gajewski. Interna Szczeklika 2022. Dostęp elektroniczny.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza Problemu Decyzyjnego. 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”; [redacted]; Kraków 2023.
- Załącznik 2. Analiza Kliniczna. 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”; [redacted]; Kraków 2023.
- Załącznik 3. Analiza Ekonomiczna. TEZSPIRE (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym”; [redacted]; Kraków 2023.
- Załącznik 4. 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”; [redacted]; Kraków 2023.
- Załącznik 5. Analiza Racjonalizacyjna: 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”; [redacted]; Kraków 2023.
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz: „Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.38.2023.MPK.3 z dnia 10 października 2023 r.”