

Institut Arcana
Ul. Plk. 5. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel./Fax +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego **CINQAERO (reslizumab)**
stosowanego u dorosłych pacjentów
z ciężką astmą eozynofilową
niewystarczająco kontrolowaną
kortykosteroidami wziewnymi
w dużych dawkach z innym
produktem leczniczym do leczenia
podtrzymującego

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| Spis Treści | 2 |
| [REDACTED] | 4 |
| Indeks skrótów | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| 1. Analiza ekonomiczna | 9 |
| 1.1. Metodyka | 9 |
| 1.1.1. <i>Cel analizy</i> | 9 |
| 1.1.2. <i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i> | 9 |
| 1.1.3. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i> | 11 |
| 1.1.1. <i>Perspektywa</i> | 11 |
| 1.1.2. <i>Horyzont czasowy</i> | 11 |
| 1.1.3. <i>Dyskontowanie</i> | 11 |
| 1.1.4. <i>Technika analityczna</i> | 12 |
| 1.2. Model decyzyjny | 13 |
| 1.2.1. <i>Opis modelu CMA</i> | 13 |
| 1.2.2. <i>Główne założenia modelu CMA</i> | 13 |
| 1.2.3. <i>Walidacja modelu CMA</i> | 14 |
| 1.3. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów | 14 |
| [REDACTED] | 14 |
| 1.3.2. <i>Koszty OMA</i> | 15 |
| 1.3.3. <i>Koszty MEP</i> | 15 |
| 1.4. Współczynnik compliance | 16 |
| [REDACTED] | 16 |
| 1.6. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość | 16 |
| 1.7. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach | 17 |
| 1.8. Zestawienie parametrów wejściowych modelu | 17 |
| 1.9. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych) | 18 |
| 1.10. Wyniki analizy | 20 |
| 1.10.1. <i>Analiza podstawowa</i> | 20 |
| 1.10.2. <i>Analiza wrażliwości</i> | 20 |
| 1.10.2.1. <i>Deterministyczna analiza wrażliwości</i> | 20 |
| 1.10.2.1. <i>Probabilistyczna analiza wrażliwości</i> | 21 |
| 1.11. Przegląd analiz ekonomicznych | 21 |
| 1.12. Walidacja modelu | 22 |
| 1.13. Ograniczenia analizy | 23 |
| 1.14. Dyskusja | 23 |
| 1.15. Wnioski końcowe | 23 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2. | Załączniki | 24 |
| 2.1 | Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych | 24 |
| 2.1.1 | <i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i> | 24 |
| 2.1.2 | <i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i> | 25 |
| 2.2 | Strategie wyszukiwania użyteczności (pierwotna analiza ekonomiczna sierpień 2017 roku) | 26 |
| 2.2.1 | <i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i> | 28 |
| 2.2.2 | <i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do analizy</i> | 29 |
| 3. | Piśmiennictwo | 31 |
| 4. | Spis tabel | 34 |
| 5. | Spis wykresów i diagramów | 35 |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej AOTM) |
| BSC | Standardowe leczenie (ang. best standard care) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>) |
| CUA | Analiza typu użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>) |
| CUR | Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>) |
| DD | Dzienna dawka (ang. daily dose) |
| DDO | Zdefiniowana dzienna dawka (ang. defined daily dose) |
| dGKS | doustne glikokortykosteroidy |
| GINA | Global Initiative for Asthma |
| GKS | glikokortykosteroidy |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICD 9 | Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| j. m. | Jednostka międzynarodowa |
| LABA | Długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. Long-acting β_2 Agonist) |
| LAMA | Długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (ang. Long-acting Muscarinic Antagonist) |
| LTRA | antagonista receptora leukotrienowego |
| MD | Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>) |
| MEP | Mepolizumab |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| nd | Nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| odpł. | Odpłatność |
| opak. | Opakowanie |
| OMA | Omalizumab |
| persp. | Perspektywa |
| PICO | Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>) |
| pkt | Punkty |
| QALY | Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>) |

| | |
|-------|---|
| f. z. | Rok życia |
| RES | Reslizumab |
| ■ | ■ |
| SABA | Krótko działające β_2 -miemetyki |
| SAMA | Krótko działające antagonisty receptorów muskarynowych |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego CINQAERO (reslizumab) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC), w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z ciężką astmą eozynofilową, którzy doświadczyli wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku.

Analiza obejmuje porównanie:

- RES+BSC vs MEP+BSC – analiza podstawowa,
- RES+BSC vs OMA+BSC – analiza dodatkowa dla subpopulacji chorych z astmą alergiczną.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencję stanowi leczenie standardowe (BSC) z zastosowaniem dodatkowej terapii w postaci produktu leczniczego CINQAERO (reslizumab) występującego w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Ocena opłacalności stosowania preparatu CINQAERO w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej (RES+BSC) w porównaniu z leczeniem z wykorzystaniem mepolizumiabu (MEP+BSC) oraz omalizumiabu (OMA+BSC) została wykonana w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). W sytuacji refundacji technologii medycznych w ramach programów lekowych nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, stąd nie analizowano perspektywy wspólnej. Rozważono koszty leczenia z udziałem porównywanych interwencji, koszty związane z uczestnictwem pacjenta w programie lekowym oraz koszty monitorowania terapii.

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [36] oraz zgodnie z *Wytycznymi HTA* [2].

Wyniki analizy

| [Redacted] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego CINQAERO (reslizumab, RES) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, w przypadku [REDACTED] epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J82) [13]*.

W ramach analizy głównej przeprowadzono porównanie:

- RES+BSC vs MEP+BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

Dodatkowo rozważono porównanie terapii skojarzonych w subpopulacji:

- RES+BSC vs OMA+BSC w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką przewlekłą astmą alergiczną i podwyższonym poziomem eozynofilii we krwi, u których wystąpiły, co najmniej trzy zaostrzenia astmy w poprzednim roku.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu CINQAERO (reslizumab), w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmę oskrzelową, którzy doświadczyli, co najmniej 2 zaostrzeń w ciągu ostatniego roku, w ramach programu lekowego *Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J82) [13]* w porównaniu głównym (RES+BSC vs MEP+BSC) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Analogicznie dla porównania dodatkowego RES+BSC vs OMA+BSC w subpopulacji chorych z ciężką przewlekłą astmą alergiczną i podwyższonym poziomem eozynofilii we krwi, u których wystąpiły, co najmniej trzy zaostrzenia astmy w poprzednim roku przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [20] oraz analizą efektywności klinicznej [19]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego *Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J82) [13]*.

Są to dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową, u których nie udaje się osiągnąć kontroli objawów choroby mimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w połączeniu z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, którzy doświadczyli [REDACTED] w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania

ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, co odpowiada podgrupie pacjentów z 4 lub 5 stopniem intensywności terapii wg GINA.

Wnioskowana populacja docelowa jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [10], co wynika z opisu programu lekowego.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją stanowi leczenie standardowe (BSC) z zastosowaniem dodatkowej terapii (*add-on*) w postaci produktu leczniczego CINQAERO (reslizumab - opakowania zawierające 25 mg i 100 mg), występującego w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Reslizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ludzkiej interleukinie (IL-5). Reslizumab wiąże się z ludzką IL-5 z powinowactwem przy stężeniach pikomolarnych, blokując jej funkcje biologiczne, co prowadzi do zmniejszenia przeżywalności i aktywności eozynofili [10]. Jest on przeznaczony do długotrwałego leczenia.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenie Ministra Zdrowia preparat CINQAERO nie jest refundowany.

Komparator (C)

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji (RES jako terapia dodana do dotychczasowego leczenia standardowego BSC) jako podstawowy komparator wybrano mepolizumab (MEP) z optymalną standardową metodą leczenia (BSC) polegającą na kontynuacji terapii z udziałem wziewnych kortykosteroidów (wGKS) w dużych dawkach w skojarzeniu z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego zgodnie ze stopniem 4 lub 5 intensywności terapii wg GINA 2017 [15].

Eozynofilia może występować także w subpopulacji pacjentów z ciężką astmą alergiczną IgE zależną, w której jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego stosowany jest omalizumab (OMA). Jest on zatem naturalnym komparatorem dla reslizumabu w tej subpopulacji pacjentów. Biorąc pod uwagę wskazania do stosowania OMA oraz sposób jego finansowania (program lekowy) w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę dodatkową w oparciu o porównanie RES (jako terapii dodanej do BSC) z OMA (w skojarzeniu z BSC).

Tabela 2. Wybrane komparatory

| Interwencja | Populacja | Komparator |
|-------------|---|------------|
| RES+BSC | Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową | MEP+BSC |
| | Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową o podłożu alergicznym | OMA+BSC |

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

Efekty Zdrowotne (O)

Z uwagi na charakter analizy minimalizacji kosztów, wynik niniejszej analizy przedstawiono w postaci kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [20] oraz wyniki analizy klinicznej [19], z wykorzystaniem skonstruowanego prostego modelu ekonomicznego estymującego koszty rozważanych opcji terapeutycznych w rocznym horyzoncie czasowym analizy CMA (patrz rozdział 1.1.2).

1.1.1. Perspektywa

W sytuacji refundacji technologii medycznych w ramach programów lekowych nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, dlatego niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [36] analizę należy przeprowadzić również z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Z uwagi na brak partycypowania świadczeniobiorców w kosztach zakupu rozważanych opcji terapeutycznych (tj. RES, OME i MEP), przyjęto, iż wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame wynikom z perspektywy płatnika publicznego (potencjalne koszty leków dodatkowych stanowią koszt nieróżniący rozważane opcje terapeutyczne, stąd brak ich uwzględnienia w oszacowaniach nie wpływa na wnioskowanie).

1.1.2. Horyzont czasowy

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego (1 rok).

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [2].

1.1.3. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, w przypadku horyzontu czasowego nieprzekraczającego jednego roku dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych) [2,36].

1.1.4. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [36] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Poniżej zamieszczono podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej [19] w rozważanych populacjach pacjentów:

- Populacja chorych na ciężką, niekontrolowaną eozynofilową astmę oskrzelową, którzy doświadczyli, co najmniej 2 zaostrzeń w ciągu ostatniego roku – porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC

Wyniki porównania pośredniego z mepolizumabem nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności, tj. czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok oraz średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora (MEP+BSC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

- Populacja chorych z ciężką przewlekłą astmą alergiczną i podwyższonym poziomem eozynofili we krwi, u których wystąpiły, co najmniej trzy zaostrzenia astmy w poprzednim roku – porównanie pośrednie RES+BSC vs OMA+BSC

Wyniki porównania pośredniego z omalizumabem wykazały przewagę RES+BSC względem OMA+BSC w zakresie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 48-52 tygodniach leczenia. Oszacowany w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wyniósł **0,61 (95% CI: 0,42; 0,90)**. Porównanie pośrednie wykazało również, iż RES+BSC jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z OMA+BSC w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy. Obliczony na podstawie porównania pośredniego hazard względny wynosi **0,73 (95% CI: 0,54; 0,98)**. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorem.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (**OR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,94)**) oraz zapalenia oskrzeli (**OR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,70)**) była istotnie statystycznie niższa w przypadku stosowania RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC. Analiza pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a komparatorem.

Dla głównego oraz dodatkowego porównania tj. odpowiednio RES+BSC vs MEP+BSC oraz RES+BSC vs OMA+BSC z uwagi na brak jednoznacznych dowodów na wyższą efektywność kliniczną RES nad MEP oraz RES nad OMA w leczeniu populacji docelowej oraz ograniczenia porównania pośredniego (kryterium dotyczące fenotypu astmy różnicuje badania) [19], przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{Koszt}_{\text{technologia oceniana}} - \text{Koszt}_{\text{technologia opcjonalna}}$$

Zastosowanie takiej techniki analitycznej stanowi podejście wysoce konserwatywne poprzez pominięcie możliwości uzyskania korzyści zdrowotnych w związku z wprowadzeniem nowej interwencji, gdyż w analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji RES+BSC nad OMA+BSC odnośnie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy oraz w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy dla populacji szerszej niż wnioskowana.

W ramach analizy progowej zastosowano zapisy §5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [36], tj. wyznaczono taką cenę zbytu netto produktu leczniczego CINQAERO, przy której różnica w kosztach stosowania interwencji i komparatora jest równa zero.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu CMA

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

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące (koszty leków, koszty ryczałtu diagnostycznego koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach poszczególnych programów lekowych). W kalkulatorze nie zastosowano zaokrążeń, natomiast w dokumencie *Microsoft® Office Word* przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.2. Główne założenia modelu CMA

W celu oceny opłacalności stosowania reslizumabu w leczeniu pacjentów z ciężką astmą w porównaniu do mepolizumabu oraz omalizumabu przeprowadzono proste kalkulacje porównujące koszty obu interwencji.

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w analizie CMA:

- Ze względu na charakter analizy uwzględniono roczny horyzont czasowy.
- W rozważanych kalkulacjach długość cyklu terapeutycznego wynosi 4 tygodnie (28 dni). Długość cyklu uwarunkowana jest m.in. dawkowaniem RES (podanie raz na cztery tygodnie). Przyjęto, że rok ma średnio 365,25 dni (13,04 cykli w ciągu roku).
- W oszacowaniach wykorzystane zostały dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym.
- W analizie uwzględniono koszty leków RES, MEP i OMA (wraz z kosztem ich podania), koszty monitorowania terapii w ramach odpowiednich programów lekowych.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.

1.2.3. Walidacja modelu CMA

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.11.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [19].

1.3. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

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

- koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych (RES, MEP oraz OMA),
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego,
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej.

W kalkulacjach nie uwzględniono kosztu BSC, gdyż jest to koszt nieróżniący porównywane opcje terapeutyczne.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [32] i Zarządzeń Prezesa NFZ.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu. Szczegółowe oszacowania kosztów przedstawiono w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego [21].



1.3.2. Koszty OMA

W ramach kosztów leczenia OMA rozważono:

- koszty OMA, koszty podania leku,
- koszty ryczałtu diagnostycznego,
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów leczenia OMA w ramach programu lekowego. Szczegółowe opisy metody oszacowania opisanych kosztów znajdują się w analizie wpływu na budżet produktu CINQAERO [21].

Tabela 4. Zestawienie rocznych kosztów/pacjent terapii OMA

| Parametr | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|---|-------------------------------|
| Średni koszt/mg OMA [PLN] | 10,29 |
| Średnia ważona dawka leku/cykl [mg] | 524,48 |
| Średni koszt/cykl podania i monitorowania OMA [PLN] | 486,72 |
| Liczba cykli modelu w ciągu roku | 13,04 |
| Roczny koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego [PLN] | 1 322,80 |
| Roczny koszt terapii OMA [PLN] | 78 079,17 |

1.3.3. Koszty MEP

W ramach kosztów leczenia OMA rozważono:

- Koszty MEP, koszty podania leku,
- koszty ryczałtu diagnostycznego,
- koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej astmy w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów leczenia OMA w ramach programu lekowego. Szczegółowe opisy metody oszacowania opisanych kosztów znajdują się w analizie wpływu na budżet produktu CINQAERO [21].

Tabela 5. Zestawienie rocznych kosztów/pacjent terapii MEP

| Parametr | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] |
|---|-------------------------------|
| Średni koszt OMA na cykl leczenia (pojedyncza dawka 100 mg) [PLN] | 4 945,75 |
| Średni koszt/cykl podania i monitorowania OMA [PLN] | 486,72 |
| Liczba cykli modelu w ciągu roku | 13,04 |
| Roczny koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego [PLN] | 1 322,80 |
| Roczny koszt terapii OMA [PLN] | 72 187,43 |

1.4. Współczynnik compliance

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby (astma ciężka, niekontrolowana) oraz miejsce podania leku biologicznego (szpital) w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) na poziomie 100%. Ponadto należy zauważyć, że niestosowanie się do zaleceń lekarskich stanowi kryterium wyłączenia z programu lekowego.

W związku z brakiem danych dla ramienia BSC w niniejszej analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%. Jest to założenie konserwatywne.

[Redacted Table Content]

1.6. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [39] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 44 838 PLN [44].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 PLN/QALY (3 x 44 838 PLN).

1.7. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [3], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy. Analiza kliniczna [5] nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości RES+BSC nad MEP+BSC ani nad OME+BSC, stąd zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [2]. W związku z powyższym przeprowadzono kalkulacje, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3].

| Nazwa leku | Wzrost | | | | Ciężar ciała | | | |
|------------|---------|----------|---------|----------|--------------|----------|---------|----------|
| | Minimum | Maksimum | Minimum | Maksimum | Minimum | Maksimum | Minimum | Maksimum |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

1.8. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

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

Tabela 8. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości | | Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|--|
| | | Minimum | Maksimum | |
| <i>Parametry kosztowe</i> | | | | |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości | | Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|---|
| | | Minimum | Maksimum | |
| | | | | |
| Koszty OMA (na cykl) [PLN] | 5397,41 | 3 734,11 | 4 516,75 | W analizie podstawowej rozważono średni koszt OMA oszacowany na podstawie dawkowania z publikacji Jahnz-Różyk 2014 [23]. W analizie wrażliwości rozważono koszty OMA oszacowany w oparciu o dawkowania z publikacji Kupryś-Lipińska 2016 [24] oraz badania INNOVATE |
| Koszty MEP (na cykl) [PLN] | 4 945,75 | - | - | Nie dotyczy, gdyż dawka MEP nie jest uzależniona od masy ciała pacjenta. |
| <i>Użyteczności stanów zdrowia</i> | | | | |
| Wartość użyteczności | 0,824 | | | W ramach analizy uwzględniona średnią wartość użyteczności dla stanów astmą kontrolowaną oraz niekontrolowaną – w oparciu o wykonany przegląd użyteczności w ramach pierwotnej analizy ekonomicznej (sierpień 2017 roku) |
| Użyteczność- astma kontrolowana | 0,920 | Nie dotyczy (CMA) | | |
| Użyteczność- astma niekontrolowana | 0,728 | | | |
| <i>Pozostałe parametry</i> | | | | |
| | | | | |
| Dawkowanie OMA | 524,48 mg/ cykl | 438,90 mg/ cykl | | W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie OMA z publikacji Jahnz-Różyk 2014 [23]. W analizie wrażliwości rozważono dawkowanie z publikacji Kupryś-Lipińska 2016 [24] |
| Dawkowanie MEP | 100 mg / cykl | Nie dotyczy | | Dawka nie jest uzależniona od masy ciała pacjenta |
| Perspektywa | NFZ | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [36]. |
| Stopa dyskontowa | Koszty 0%, efekty 0% | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [36] oraz z Wytycznymi HTA [2]. |
| Długość cyklu modelu CUA | 4 tygodnie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Odcinek czasu pozwalający modelować koszty i zmiany w chorobie. |
| Współczynnik compliance | 100% | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Założenie konserwatywne. |
| Horizont czasowy w analizie CMA | 1 rok | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Zmiana parametru nie wpływa na wnioskowanie. |
| Próg opłacalności | 134 514 PLN/QALY | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Wartość ustalona urzędowo. |

1.9.Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych metod leczenia. Opis poszczególnych elementów kosztów i efektów zdrowotnych przedstawiono w rozdziale 1.8. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta pochodzą z obliczeń przeprowadzonych przy pomocy modelu.

Tabela 9. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

| Parametr | RES+BSC | MEP+BSC | OME+BSC |
|----------|---------|---------|---------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| Parametr | RES+BSC | MED+BSC | OME+BSC |
|---|---------|-----------|-----------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Koszty leków | | 64 515,54 | 70 407,28 |
| Koszty podania leku | | 6 349,09 | 6 349,09 |
| Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia | | 338,00 | 338,00 |
| Koszty diagnostyki | | 984,80 | 984,80 |
| Łączne koszty | | 72 187,43 | 78 079,17 |
| <i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i> | | | |
| Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]* | 0,82 | 0,82 | 0,82 |

* W ramach analizy uwzględniono wartość użyteczności na poziomie 0,82 (patrz rozdział 1.8)

1.10. Wyniki analizy

1.10.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

| [REDACTED] | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Niemniej jednak należy pamiętać, że reslizumab stanowi terapię dodaną do BSC, gdy jest ona nieskuteczna. [REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego CINQAERO umożliwi leczenie pacjentów z ciężką, eozynofilową, astmą oskrzelową, którzy obecnie mają stosunkowo ograniczony zakres alternatywnych terapii.

1.10.2. Analiza wrażliwości

1.10.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.8.

Wariant 1: Analiza podstawowa

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Wariant 3: Zużycie OMA (438,9 mg/cykl) w oparciu o dane z publikacji Kupryś-Lipińska 2016 [23]

- The Cochrane Library.

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

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne porównujące koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania reslizumabu w populacji wskazanej we wniosku oraz w populacji szerszej tzn. w populacji pacjentów z astmą oskrzelową, nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka.

Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje kierując się kryteriami wykluczenia takimi jak: nieadekwatna populacja, brak oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

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

Na stronie NICE [17] odnaleziono wstępny raport oceniający efektywność i koszty stosowania reslizumabu (*Reslizumab for treating asthma with elevated blood eosinophilis inadequately controlled by inhaled corticosteroids* [ID872]), a także jego uaktualnienie. Z pierwszej wersji raportu wynika, że reslizumab jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu z BSC i omalizumabem (przy progu opłacalności £ 20 000 - £ 30 000). Kolejna ocena, która ukazała się na początku lutego 2017 roku, potwierdza efektywność kosztową reslizumabu w porównaniu z BSC. Pod wpływem rekomendacji ERG (*Evidence Review Group*) analiza podstawowa dla reslizumabu została zaktualizowana, zmianie uległy m.in. oszacowania kosztów reslizumabu vs. BSC (ICER £ 24 907 – przed aktualizacją, ICER £ 25 408 – po aktualizacji) i wartości użyteczności. Podsumowanie podstawowych informacji odnalezionych w raportach NICE przedstawiono w Tabeli 14.

1.12. Walidacja modelu

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

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Wykorzystany w niniejszej analizie model składa się z kilku modułów danych, które mogą być modyfikowane przez użytkownika. Użytkownik ma dostęp do zakładek danych wejściowych oraz zestawu danych wejściowych i ma możliwość ingerencji w sposób działania modelu. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem analizowanej interwencji. Wyszukiwanie przedstawiono w rozdziale 2.1. Wyniki odnalezionych analiz farmakoekonomicznych podsumowano w rozdziale 1.11.

Walidacja zewnętrzna modelu odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji (ponadto nie ma ona zastosowania w przyjętej technice analitycznej).

1.13. Ograniczenia analizy

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

- W niniejszej analizie wykorzystano prosty model ekonomiczny pozwalający na oszacowanie rocznych kosztów terapii rozważanym lekiem w porównaniu z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi.
- Wartości współczynnika *compliance* przyjęto na poziomie 100%, niezależnie od stosowanego leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że w rzeczywistości częstość dawkowania leków wchodzących w skład BSC najprawdopodobniej wpływa na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza, jednakże nie odnaleziono wiarygodnych źródeł dotyczących powyższych zależności. Ponadto, z uwagi na stan pacjentów (astma ciężka) można przypuszczać, że schemat dawkowania będzie przestrzegany, aby nie wywołać ataku choroby.

1.14. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania reslizumabu w leczeniu pacjentów z ciężką, eozynofilową, astmą oskrzelową posłużono się prostym modelem CMA pozwalającym na wiarygodne oszacowanie rocznego kosztu terapii z wykorzystaniem wnioskowanego leczenia.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem reslizumabu w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji, a jedynie prezentację zamieszczoną na stronie NICE [17]. Wyniki analizy ocenianej przez NICE pochodzą z modelu zastosowanego w pierwotnej wersji analizy (sierpień 2017 roku).

1.15. Wnioski końcowe

[Redacted content]

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania reslizumabu.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 22.06.2017 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | "reslizumab" [Supplementary Concept] | 32 |
| 2. | SCH-55700 | 90 |
| 3. | SCH55700 | 90 |
| 4. | CEP-38072 | 85 |
| 5. | CEP38072 | 85 |
| 6. | cingair | 85 |
| 7. | DCP-835 | 85 |
| 8. | DCP835 | 85 |
| 9. | CINQAERO | 1 |
| 10. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 95 |
| 11. | ((economic* OR Economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation)) | 2 984 112 |
| 12. | (#10 AND #11) | 8 |

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 22.06.2017 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1. | Reslizumab [ti, ab, kw] | 44 |
| 2. | SCH-55700 [ti, ab, kw] | 1 |
| 3. | SCH55700 [ti, ab, kw] | 2 |
| 4. | CEP-38072 [ti, ab, kw] | 0 |
| 5. | CEP38072 [ti, ab, kw] | 0 |
| 6. | Cingair [ti, ab, kw] | 2 |
| 7. | DCP-835 [ti, ab, kw] | 0 |
| 8. | DCP835 [ti, ab, kw] | 0 |
| 9. | CINQAERO [ti, ab, kw] | 1 |
| 10. | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 in Technology Assessments and Economic Evaluations | 1 |

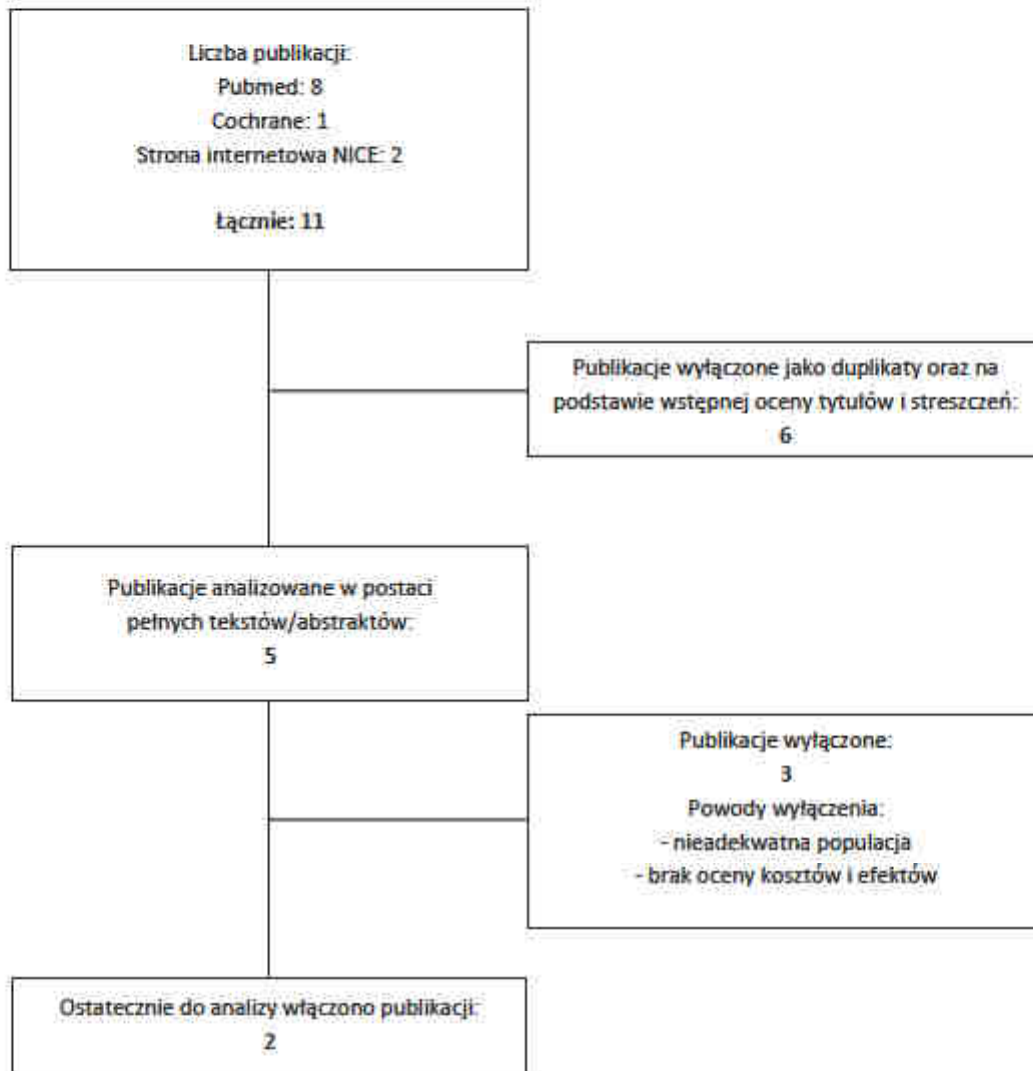
Przeprowadzone zostało także wyszukiwanie na stronach internetowych: ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), SMDM (*Society for Medical Decision Making*), PTFE (*Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),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

Na stronie NICE odnaleziono raport oceniający efektywność i koszty stosowania reslizumabu (*Reslizumab for treating asthma with elevated blood eosinophils inadequately controlled by inhaled corticosteroids [ID872]*), a także jego uaktualnienie. Oba dokumenty włączono do przeglądu.

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

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



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 14. Opis zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

| Parametr | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| Publikacja | Single Technology Appraisal NICE 2016 [27] |
| Interwencje | Reslizumab, omalizumab, BSC (best standard care) |
| | Dorośli z niekontrolowaną astmą i podwyższonym poziomem eozynofili, u których wystąpiły co najmniej 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku. |
| Populacja | <p>Subpopulacje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dorośli z niekontrolowaną astmą i podwyższonym poziomem eozynofili, u których wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku. 2) Dorośli z niekontrolowaną astmą i podwyższonym poziomem eozynofili, u których wystąpiły co najmniej 4 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku. |
| Technika analityczna | CEA (analiza efektywności kosztów) |
| Sposób modelowania | Model Markowa |

| Parametr | Charakterystyka |
|----------------------|---|
| | Stany zdrowia w modelu: astma kontrolowana, astma niekontrolowana, umiarkowane zaostrenie, ciężkie zaostrenie, śmiertelność ogólnie, zgon z powodu astmy. |
| Horyzont | 60 lat (dożywni) |
| Długość cyklu | 4 tygodnie |
| Dyskontowanie | 3,5% dla kosztów i wyników |
| Kraj | Wielka Brytania |
| Perspektywa | NHS (National Health Service) and Personal Social Services |
| | Reslizumab vs BSC (≥3 zaostrenia) ICER: £ 24 907 |
| | Reslizumab vs BSC (≥2 zaostrenia) ICER: £ 33 774 |
| | Reslizumab vs BSC (≥4 zaostrenia) ICER: £ 20 006 |
| | Reslizumab vs Omalizumab (≥3 zaostrenia) ICER: £ 16 643 |
| Wyniki i wnioski | <p>Reslizumab jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu z BSC i omalizumabem (przy progu opłacalności £ 20 000 - £ 30 000).</p> <p>Wyniki analizy PSA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Prawdopodobieństwo tego, że reslizumab jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu z BSC: 41,8% (przy progu opłacalności: £ 30 000). 2) Prawdopodobieństwo tego, że reslizumab jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu z omalizumabem: 38,6% (przy progu opłacalności: £ 30 000). |
| Publikacja | Single Technology Appraisal NICE 2016 (aktualizacja) [28] |
| Interwencje | Reslizumab, BSC (best standard care) |
| | Dorośli z niekontrolowaną astmą i podwyższonym poziomem eozynofili, u których wystąpiły co najmniej 3 zaostrenia w ciągu ostatniego roku. |
| Populacja | Subpopulacja: Dorośli z niekontrolowaną astmą i podwyższonym poziomem eozynofili, u których wystąpiły co najmniej 4 zaostrenia w ciągu ostatniego roku. |
| Technika analityczna | CEA (analiza efektywności kosztów) |
| | Model Markowa |
| Sposób modelowania | Stany zdrowia w modelu: astma kontrolowana, astma niekontrolowana, umiarkowane zaostrenie, ciężkie zaostrenie, śmiertelność ogólnie, zgon z powodu astmy. |
| Horyzont | 60 lat (dożywni) |
| Długość cyklu | 4 tygodnie |
| Dyskontowanie | 3,5% dla kosztów i wyników |
| Kraj | Wielka Brytania |
| Perspektywa | NHS (National Health Service) and Personal Social Services |
| | Reslizumab vs BSC (≥3 zaostrenia) ICER: £ 25 408 |
| | Reslizumab vs BSC (≥4 zaostrenia) ICER: £ 19 457 |
| Wyniki i wnioski | Reslizumab jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu z BSC. |

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności (pierwotna analiza ekonomiczna sierpień 2017 roku)

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 27.06.2017 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | "Asthma"[Mesh] | 115 594 |
| 2. | asthma | 165 605 |
| 3. | Asthmas | 165 611 |
| 4. | Bronchial Asthma | 165 605 |
| 5. | Asthma, Bronchial | 165 605 |
| 6. | asthma bronchiale | 301 |
| 7. | asthma pulmonale | 98 |
| 8. | bronchial asthma state | 6 110 |
| 9. | bronchial asthma, occupational | 8 245 |
| 10. | bronchial asthma, status | 9 669 |
| 11. | bronchus asthma | 7 595 |
| 12. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 165 611 |
| 13. | utility[TIAB] OR utilities[TIAB] OR "quality of life"[TIAB] OR "life quality"[TIAB] OR "life qualities"[TIAB] OR QoL[TIAB] OR hrql[TIAB] OR Euroqol[TIAB] OR QALY[TIAB] OR "cost-utility"[TIAB] OR "quality adjusted"[TIAB] OR "standard gamble"[TIAB] OR SG[TIAB] OR "time trade-off"[TIAB] OR TTO[TIAB] OR HUI[TIAB] OR QWB[TIAB] OR EQ5D[TIAB] OR "EQ-5D"[TIAB] OR "feeling thermometer"[TIAB] OR "SF-36"[TIAB] OR "SF-12"[TIAB] OR "36-item short-form"[TIAB] OR "disability adjusted"[TIAB] OR disutility[TIAB] OR disutilities[TIAB] OR DALY[TIAB] | 385 040 |
| 14. | #12 AND #13 | 6 109 |

Tabela 16. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 27.06.2017 r.)

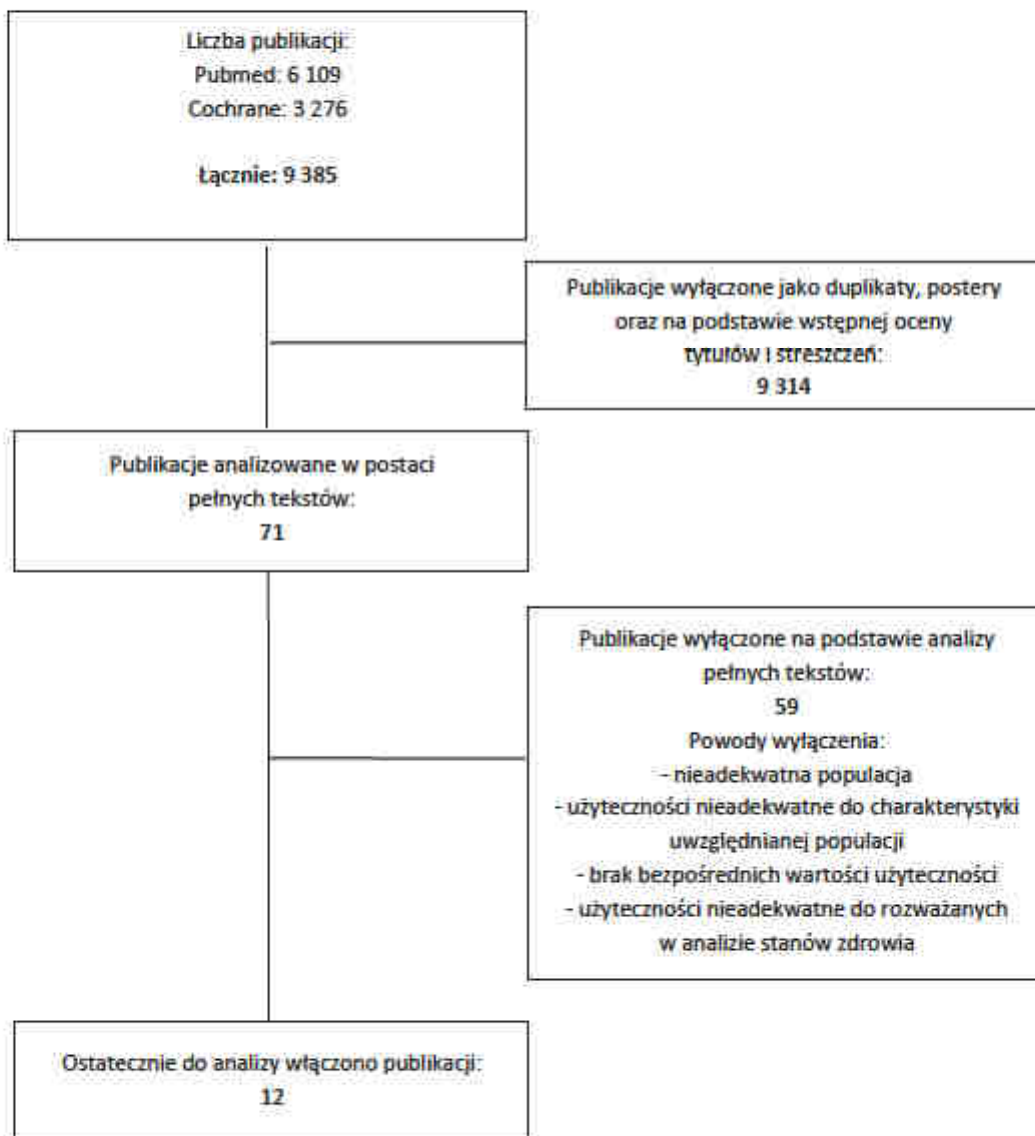
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees | 9 920 |
| 2. | Asthma | 27 680 |
| 3. | Bronchial Asthma | 5 308 |
| 4. | Asthma, Bronchial | 5 308 |
| 5. | asthma bronchiale | 227 |
| 6. | asthmas | 21 |
| 7. | asthma pulmonale | 21 |
| 8. | bronchial asthma state | 335 |
| 9. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 27 684 |
| 10. | utility | 14 343 |
| 11. | utilities | 1 741 |
| 12. | quality of life | 67 486 |
| 13. | life quality | 67 580 |
| 14. | life qualities | 222 |
| 15. | QoL | 8 965 |
| 16. | hrql | 787 |
| 17. | Euroqol | 2 002 |
| 18. | QALY | 4 269 |
| 19. | cost-utility | 4 599 |
| 20. | quality adjusted | 14 694 |
| 21. | standard gamble | 563 |
| 22. | SG | 7 051 |
| 23. | time trade-off | 760 |
| 24. | TTO | 129 |
| 25. | HUI | 1 432 |
| 26. | QWB | 74 |
| 27. | EQ5D | 305 |
| 28. | EQ-5D | 2 901 |
| 29. | feeling thermometer | 54 |
| 30. | SF-36 | 6 253 |
| 31. | SF-12 | 1 096 |
| 32. | 36-item short-form | 1 300 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 33. | disability adjusted | 2 722 |
| 34. | disutility | 177 |
| 35. | disutilities | 54 |
| 36. | DALY | 1041 |
| 37. | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 | 81 886 |
| 38. | #9 AND #37 | 3 276 |

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do analizy

Tabela 17. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do raportu

| Publikacja | Cel | Populacja | Metoda pomiaru | Źródło danych |
|-----------------------------|---|---|----------------|--|
| <i>van Nooten 2013</i> [40] | Ocena opłacalności stosowania omalizumabu na podstawie danych obserwacyjnych z Holandii i porównanie z opłacalnością opartą na danych klinicznych. | Pacjenci (≥12. roku życia) z przewlekłą niekontrolowaną astmą alergiczną. | - | badanie wtórne – analiza CEA dla omalizumabu (użyteczności pochodzą z pracy <i>Lloyd 2007</i> [25]) |
| <i>Campbell 2010</i> [8] | Ocena kosztów i konsekwencji stosowania omalizumabu w porównaniu ze standardową opieką. | Dorośli pacjenci z niekontrolowaną astmą alergiczną. | - | badanie wtórne (użyteczności pochodzą z pracy <i>Price 2004</i>) |
| <i>Brown 2007</i> [6] | Ocena opłacalności stosowania omalizumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia. | Pacjenci z ciężką przewlekłą astmą alergiczną otrzymujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z LABA. | - | badanie wtórne – analiza CEA dla omalizumabu (użyteczności pochodzą z pracy <i>Price 2004</i>) |
| <i>Dewilde 2006</i> [12] | Oszacowanie opłacalności dodania omalizumabu do optymalnego standardowego leczenia u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą alergiczną. | Pacjenci z ciężką przewlekłą astmą alergiczną. | - | badanie wtórne – analiza CEA dla omalizumabu (użyteczności pochodzą z pracy <i>Price 2004</i>) |
| <i>Lloyd 2007</i> [25] | Przedstawienie wpływu zaostrzeń astmy na związaną ze zdrowiem jakość życia i użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z astmą od umiarkowanej do ciężkiej w Wielkiej Brytanii. | Pacjenci z astmą od umiarkowanej do ciężkiej i z historią zaostrzeń, stosujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z LABA lub lekami przeciwlukotrienowymi. | EQ-5D, ASUI | badanie pierwotne |
| <i>Morishima 2013</i> [26] | Przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów dla omalizumabu w oparciu o wyniki randomizowanego badania (Japonia) oraz analiza opłacalności stosowana omalizumabu. | Pacjenci z ciężką astmą. | - | badanie wtórne – analiza CEA dla omalizumabu (użyteczności pochodzą z prac <i>Szende 2004</i> [38] i <i>Anderson 2009</i> [3]) |
| <i>Norman 2013</i> [31] | Ocena efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i efektywności kosztów dla omalizumabu jako terapii dodanej do standardowej opieki w porównaniu ze standardową opieką wyłączenie. | Pacjenci z ciężką przewlekłą astmą alergiczną. | - | badanie wtórne (użyteczności pochodzą z pracy <i>Lloyd 2007</i> [25]) |
| <i>Wilson 2014</i> [42] | Oszacowanie opłacalności tiotropium jako terapii dodanej do standardowego leczenia u pacjentów z astmą niewystarczająco kontrolowaną wziewnymi kortykosteroidami w połączeniu z LABA z perspektywy NHS. | Pacjenci z astmą niewystarczająco kontrolowaną wziewnymi kortykosteroidami w połączeniu z LABA. | - | badanie wtórne – analiza CEA dla tiotropium (użyteczności pochodzą z pracy <i>Lloyd 2007</i> [25]) |
| <i>Ock 2016</i> [33] | Pomiar rozkładu ciężkości dla 35 chorób przy pomocy | Pacjenci z astmą. | EQ-5D-3L | badanie pierwotne |

| Publikacja | Cel | Populacja | Metoda pomiaru | Źródło danych |
|------------------------------|--|--|----------------|--|
| | kwestionariusza EQ-5D-3L (Korea Południowa). | | | |
| <i>Whittington 2016</i> [41] | Oszacowanie kosztowej efektywności leczenia mepolizumabem. | Dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową. | - | badanie wtórne – analiza CEA dla mepolizumabu |
| <i>Zafari 2016</i> [43] | Oszacowanie opłacalności stosowania termoplastyki oskrzeli, omalizumabi i BSC. | Pacjenci z umiarkowaną i ciężką astmą alergiczną. | - | badanie wtórne – analiza CEA |
| <i>Cangelosi 2014</i> [9] | Oszacowanie opłacalności stosowania termoplastyki oskrzeli. | Pacjenci z ciężką, niewystarczająco kontrolowaną, oprną astmą. | - | badanie wtórne – analiza CEA (użyteczności z <i>Campbell 2010</i> [8]) |

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/>; <http://www.aotm.gov.pl/www/>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
3. Andersson F, Borg S, Ståhl E. The impact of exacerbations on the asthmatic patient's preferences scores. *Journal of Asthma* 2013. Vol. 40, No 6, pp. 615-623.
4. ATC/DDD Index 2016. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/
5. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline 2014.
6. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007; 62: 149-153.
7. Brożek G.M., Nowak M., Pierzchała W., Zejda J.E., Profile of adults suffering from asthma in Poland — results of PulmoScreen study Profil dorosłych chorujących na astmę w Polsce — wyniki badania PulmoScreen. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 402–411
8. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy* 2010; 65: 1141-1148.
9. Cangelosi MJ, Ortendahl JD, Meckley LM, Bentley TKG, Anene AM, Shriner KM, Fox L. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty in commercially-insured patients with poorly controlled, severe, persistent asthma. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2014; 1-8.
10. Charakterystyka produktu leczniczego CINQAERO.
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ i inni. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
12. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandström T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(9): 1765-1776.
13. Finalna wersja (tj. zaakceptowany przez MZ i wnioskodawcę) projektu programu lekowego: Leczenie reslizumabem ciężkiej astmy eozynofilowej u dorosłych (ICD-10 J81); – dostarczony przez wnioskodawcę
14. Gajewski P. Leczenie astmy według wytycznych GINA 2014. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/show.html?id=106387>; dostęp: 21.07.2017.
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.
16. GUS. Trwanie życia 2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
17. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/sid-ta10036/documents>
18. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-grudzień 2016 r

22. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016; <http://www.nfz.gov.pl/>
23. Jahnz-Różyk K. *Ekonomia astmy w Polsce-analiza problemu*. 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance. Kraków 2014
24. Kupryś-Lipińska I, Majak P, Molinska J, Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. *BMC Pulmonary Medicine* 2016; 16:61.
25. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal* 2007; 16(1): 22-27.
26. Morishima T, Ikai H, Imanaka Y. Cost-effectiveness analysis of omalizumab for the treatment of severe asthma in Japan and the value of responder prediction methods based on a multinational trial. *Value in Health Regional Issues* 2 (2013), 29-36.
27. National Institute for health and care excellence (NICE). Reslizumab for treating eosinophilic asthma inadequately controlled on inhaled corticosteroids. *Single Technology Appraisal* 2016.
28. National Institute for health and care excellence (NICE). Reslizumab for treating eosinophilic asthma inadequately controlled on inhaled corticosteroids. *Single Technology Appraisal* 2016 (aktualizacja).
29. National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. *Single Technology Appraisal. Reslizumab for treating eosinophilic asthma inadequately controlled on inhaled corticosteroids [IDB72]. Committee Papers* 2016.
30. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278/documents/asthma-severe-persistent-patients-aged-6-adults-omalizumab-rev-ta133-ta201-assessment-report2>
31. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S i inni. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17(52).
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 września 2018 roku
33. Ock M, Jo MW, Gong Y, Lee HJ, Lee J, Sim CS. Estimating the severity distribution of disease in South Korea using EQ-5D-3L: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2016; 16:234.
34. Panek M, Mokros Ł, Pietras T, Kuna P. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland – Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respiratory Medicine* 2016; 1-8.
35. Roberts NJ, Lewsey JD. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. *Respir Med*. 2013 Aug; 107(8): 1172-7.
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
37. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. *Dz.U.* 2016 poz. 1456. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2016/1456/1>
38. Szende Á, Svensson K, Ståhl E, Mészáros Á, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(8): 537-547.
39. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. (poz. 1536)).
40. Van Nooten F, Stern S, Braunstahl GJ, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*. Vol 16, No. 3, 2013, 1-7.
41. Whittington MD, Bret McQueen R, Ollendorf DA, Tice JA i inni. Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 1-6.
42. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl Health Econ Health Policy* 2014 Aug; 12(4): 447-459.
43. Zafari Z, Sadatsafavi M, Marra CA, Chen W, FitzGerald JM. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty, omalizumab, and standard therapy for moderate-to-severe allergic asthma. *PLoS ONE* 2016; 11(1).

44. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html?contrast=default>;
45. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

4. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| [REDACTED] | 7 |
| Tabela 2. Wybrane komparatory | 10 |
| [REDACTED] | 14 |
| Tabela 4. Zestawienie rocznych kosztów/pacjent terapii OMA | 15 |
| Tabela 5. Zestawienie rocznych kosztów/pacjent terapii MEP | 15 |
| [REDACTED] | 16 |
| [REDACTED] | 17 |
| Tabela 8. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu | 17 |
| Tabela 9. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych | 18 |
| [REDACTED] | 20 |
| Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS | 21 |
| Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 22.06.2017 r.) | 24 |
| Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 22.06.2017 r.) | 24 |
| Tabela 14. Opis zidentyfikowanych analiz ekonomicznych | 25 |
| Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 27.06.2017 r.) | 27 |
| Tabela 16. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 27.06.2017 r.) | 27 |
| Tabela 17. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do raportu | 29 |

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

| | |
|--|----|
| Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne | 25 |
| Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności | 28 |