



Dupilumab (Dupixent[®]) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

7.6.5	Koszt leczenia zaostrzeń astmy	40
7.6.6	Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych	41
7.6.7	Koszty związane z wizytami u lekarza w celu przepisania leków w ramach terapii standardowej i kontroli choroby po zakończeniu leczenia w PL	43
7.6.8	Zestawienie kosztów	44
7.7	Założenia przyjęte w analizie	45
7.8	Dyskontowanie	46
7.9	Analiza wrażliwości	46
7.9.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	46
7.9.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	50
7.10	Analiza progowa	50
7.11	Walidacja modelu	51
7.11.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu	51
7.11.1.1	NICE 2020	52
7.11.1.2	ICER 2018	52
7.11.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	53
	[REDACTED]	55
	[REDACTED]	55
	[REDACTED]	55
	[REDACTED]	55
	[REDACTED]	56
	[REDACTED]	56
	[REDACTED]	58
8.1.2	Porównanie z mepolizumabem	59
	[REDACTED]	59
	[REDACTED]	59
	[REDACTED]	60
	[REDACTED]	62
8.1.3	Porównanie z benralizumabem	62
	[REDACTED]	62
	[REDACTED]	63
	[REDACTED]	64
	[REDACTED]	65
8.2	Perspektywa łączna	66
8.2.1	Porównanie z omalizumabem	66
	[REDACTED]	66
	[REDACTED]	67
	[REDACTED]	67
	[REDACTED]	69

■	■	95
■	■	95
■	■	96
■	■	98
■	■	99
11	Ograniczenia i dyskusja	102
12	Wyniki końcowe	105
13	Podsumowanie i wnioski końcowe	109
14	Aneks	111
14.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	111
14.1.1	Strategia wyszukiwania	111
14.1.2	Spis badań włączonych	115
14.1.3	Spis badań wykluczonych	115
14.2	Przegląd systematyczny użyteczności	116
14.2.1	Strategia wyszukiwania	116
14.2.2	Spis badań włączonych	118
14.2.3	Spis badań wykluczonych	118
14.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	119
	Spis tabel	122
	Spis rysunków	126
	Bibliografia	128

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DUPI	dupilumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCS	doustne kortykosteroidy
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QALY	lat życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WLF	wysokość limitu finansowania
ZN	zdarzenia niepożądane

Słowa kluczowe

Dupilumab, astma, analiza ekonomiczna

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dupilumab będzie lekiem skierowanych dla populacji chorych z ciężką astmą objętych leczeniem w ramach aktualnego programu lekowego i będzie stanowił technologię opcjonalną dla leków już refundowanych. Przy czym, ze względu na inny mechanizm działania (hamowanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13), jak również skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wykazane w analizie klinicznej, jest technologią wyróżniającą się względem dotychczas finansowanych opcji terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego i tym samym praktykę kliniczną w Polsce jako komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto:

- Astma alergiczna: omalizumab,
- Astma eozynofilowa: benralizumab i mepolizumab, tj. leki stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej.

Ze względu na brak refundacji reslizumabu w Polsce (a zatem również brak ustalonego poziomu ceny tego leku) w analizie ekonomicznej pominięto ten komparator.

Metodyka

[Redacted content]

Struktura i parametry analizy

[Redacted content]

[Redacted text block]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu, zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu opłacalności na poziomie 155 514 PLN/QALY.

Wyniki

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

Objęcie refundacją Dupixentu zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, przy kryteriach ekonomicznych akceptowalnych dla płatnika w ramach programu lekowego. Proponowane zawężenie docelowej populacji chorych względem szerokiego wskazania rejestracyjnego, które obejmuje chorych z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika. Lek Dupixent® jest zalecany w najnowszych polskich wytycznych klinicznych (PTA 2020), międzynarodowych wytycznych klinicznych (GINA 2020) oraz rekomendowany przez szereg agencji HTA m.in. przez HAS (Francja) czy G-BA (Niemcy).

1 Cel raportu

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dupilumab będzie lekiem skierowanych dla populacji chorych z ciężką astmą, objętych leczeniem w ramach aktualnego programu lekowego i będzie stanowił technologię opcjonalną dla leków aktualnie refundowanych. Przy czym, ze względu na inny mechanizm działania (hamowanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13), jak również skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wykazane w analizie klinicznej, jest technologią wyróżniającą się względem dotychczas finansowanych opcji terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego i tym samym praktykę kliniczną w Polsce jako komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto:

- Astma alergiczna: omalizumab,
- Astma eozynofilowa: benralizumab i mepolizumab, tj. leki stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej.

Ze względu na brak refundacji reslizumabu w Polsce (a zatem również brak ustalonego poziomu ceny tego leku) w analizie ekonomicznej pominięto ten komparator.

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci w wieku 12 lat i więcej z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	omalizumab - astma alergiczna, mepolizumab - astma eozynofilowa, benralizumab - astma eozynofilowa,
Perspektywa	analiza podstawowa: <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa płatnika publicznego analiza wrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa łączna NFZ i pacjenta
Horyzont czasowy	do 100 lat (dożywotni)
Parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych koszty: <ul style="list-style-type: none"> • koszty medyczne na podstawie danych MZ i NFZw
Wyniki (O)	inkrementalne koszty inkrementalne QALY koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania dupilumabu ze środków publicznych w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45.0, ICD-10 J 82)”. Dupilumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do dupilumabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do dupilumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie dupilumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, jak również innych terapii biologicznych aktualnie refundowanych w Polsce w leczeniu astmy – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Dupilumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, dupilumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas

finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość dupilumabu nad placebo oraz, w ramach porównania pośredniego, wykazano wyższość stosowania dupilumabu nad lekami refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. omalizumabem, mepolizumabem oraz benralizumabem (patrz Analiza kliniczna), w związku z czym można uznać, że art. 13 ust. 3 nie ma tutaj zastosowania.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

3 Wnioskowana cena

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4 Perspektywa

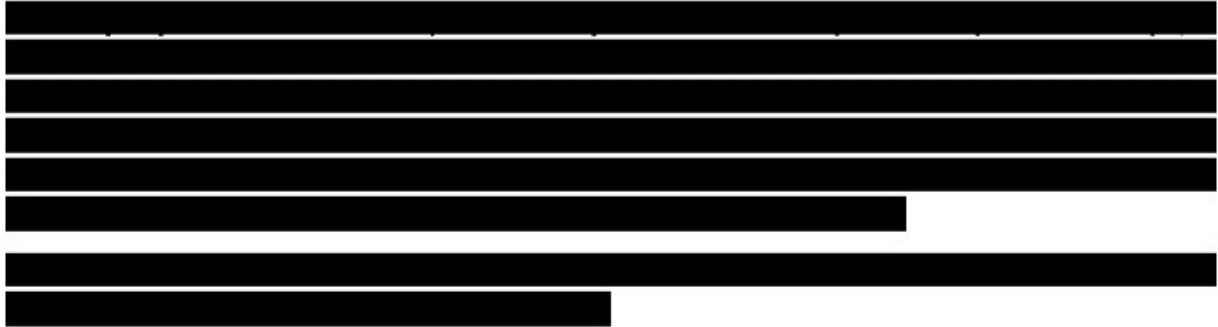
Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) w ramach analizy podstawowej analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez chorego. Perspektywy przyjęte w analizie to:

- **perspektywa płatnika publicznego:** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika;
- **perspektywa łączna:** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika publicznego i chorego.

W analizie pominięto perspektywę społeczną. Należy jednak zaznaczyć, że każde zaostrzenie choroby związane jest z dodatkowymi kosztami pośrednimi w postaci np. kosztami absencji w pracy, co, przy wykazanym mniejszym ryzyku zaostrzeń wśród pacjentów stosujących dupilumab w porównaniu do pacjentów stosujących inne leki biologiczne, wpłynęłoby na wyniki niniejszej analizy na korzyść dupilumabu. Perspektywa społeczna jako najszersza daje możliwość rzeczywistej i wielowymiarowej ekonomicznej oceny wartości leku. W związku z tym pominięcie perspektywy społecznej stanowi konserwatywne podejście do analizy.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.



6 Strategia i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wykazane korzyści kliniczne ze stosowania dupilumabu względem przyjętych komparatorów (patrz: [REDAKTOWANE] *Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2*. Analiza kliniczna, Warszawa, 2020) w analizie ekonomicznej przyjęto technikę analityczną kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Sanofi. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Dostarczony model został zaktualizowany i zaadaptowany do warunków polskich.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].

7 Metodyka

W analizie kosztów-użyteczności, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Sanofi opracowany w Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane użyte do parametryzacji modelu obejmowały: zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe, w tym koszty nabycia substancji czynnej, podania i monitorowania choroby.

7.1 Populacja docelowa

Populację docelową stanowią chorzy z ciężką astmą z zapaleniem typu 2, zarówno z astmą alergiczną, jak i astmą eozynofilową. [REDACTED]

Szczegółowe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego przedstawiono poniżej:

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2 Opis modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

7.3 Wyniki modelu

Wyniki modelu obejmują całkowite oraz inkrementalne koszty, a także wyniki zdrowotne wyrażone jako zyskane lata życia uwarunkowane jego jakością (QALY).

Model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, a w związku z tym wyznaczenie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego stosunek kosztów do lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

7.4 Dane kliniczne

7.4.1 Charakterystyka wejściowa populacji

Charakterystyką wyjściową w modelu nazywane są dane wejściowe, charakterystyczne dla określonych grup lub podgrup chorych, które określają punkt odniesienia dla pacjentów w wybranej populacji modelu. Aby oszacować całkowitą śmiertelność, użyto danych dotyczących płci i średniego wieku. Wyjściowa użyteczność została użyta do obliczenia liczby lat życia skorygowanej jego jakością (QALY).

[Redacted text block]

[Redacted header text]

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

[Redacted header text]

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

[Redacted header text]

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

7.4.2 Odsetek pacjentów stosujący doustne kortykosteroidy

[Redacted text block]

Tab. 7. Odsetek pacjentów stosujący doustne kortykosteroidy.

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

7.4.3 Prawdopodobieństwa przejść między stanami

[Redacted text block]

7.4.4 Odpowiedź na leczenie i przerwanie leczenia

[Redacted text block]

Dane kliniczne dotyczące zmniejszenia ryzyka zaostrzeń choroby uzyskano na podstawie wyników badań klinicznych QUEST i VENTURE. Względną skuteczność leczenia innymi lekami biologicznymi uzyskano na podstawie porównania pośredniego terapii, przedstawionej w analizie klinicznej na podstawie publikacji Bateman 2020 (Analiza kliniczna).

7.4.5 Dane kliniczne dla komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

7.4.6 Stosowanie do zaleceń lekarskich

[Redacted text]

7.4.7 Zdarzenia niepożądane

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

7.5 Użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.5.1 Wartości użyteczności związane ze stanami bez zaostrzeń

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.5.3 Czas trwania zaostrzeń

[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]

7.5.4 Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

7.6.1 Koszty leków biologicznych

7.6.1.1 Koszt dupilumabu

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

7.6.1.2 Koszt pozostałych leków biologicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.6.1.3 Koszt leków biologicznych w przeliczeniu na cykl (4 tygodnie)

[Redacted text block]

[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 text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.6.2 Koszt leków stosowanych w ramach terapii podstawowej

[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]
[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Tab. 27. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

[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] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.6.7 Koszty związane z wizytami u lekarza w celu przepisania leków w ramach terapii standardowej i kontroli choroby po zakończeniu leczenia w PL

[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]

* koszt w przeliczeniu na 1 mg.

7.7 Założenia przyjęte w analizie

W analizie przyjęto następujące założenia:

[REDACTED]

[REDACTED]

7.8 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

7.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych modelu w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.9.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.9.2).

7.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych lub niepewnych danych wejściowych.

[REDACTED]

Tab. 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - analiza kosztów użyteczności.

[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]

7.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (10 000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 500 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności. Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dupilumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 31. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

7.10 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł.

Wyniki analizy progowej przedstawiono razem z pozostałymi wynikami analizy w rozdz. 8 oraz 8.2.

7.11 Walidacja modelu

7.11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu stosowanego w populacji pacjentów z ciężką astmą.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (QUOROM)/PRISMA (PRISMA), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 14.1).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla dupilumabu w populacji chorych z ciężką astmą;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dupilumabu w populacji chorych z ciężką astmą;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do 15 grudnia 2020 r. w bazach danych zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (ICER 2018). Dodatkowo, na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zidentyfikowano 1 publikację oceniającą raport HTA, spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (publikacja NICE 2020).

7.11.1.1 NICE 2020

W ramach oceny dupilumabu w leczeniu ciężkiej astmy przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence) przedstawiono założenia i wyniki złożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej oraz ocenę tej analizy (NICE 2020).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w scenariuszu podstawowym porównującą dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u chorych w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą typu 2. Ponadto w ramach dodatkowych scenariuszy porównano dupilumab z lekami biologicznymi: mepolizumabem, benralizumabem oraz reslizumabem, a także z najlepszym leczeniem wspomagającym w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

W analizie zastosowano model Markowa z czterotygodniowym cyklem i korektą połowy cyklu. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Pacjenci wchodzący do modelu rozpoczynali terapię dupilumabem lub innym lekiem biologicznym w połączeniu z leczeniem standardowym albo terapię jedynie leczeniem standardowym. Model Markowa obejmował następujące stany: niekontrolowana astma, kontrolowana astma, umiarkowane zaostrzenia, ciężkie zaostrzenia oraz zgon, mogący wystąpić z przyczyn astmy lub z przyczyn ogólnych. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały oszacowane na podstawie wyników badań klinicznych QUEST i VENTURE. Także jakość życia w modelu uzyskano na podstawie danych EQ-5D z tych badań. Względna skuteczność leczenia innymi lekami biologicznymi niż dupilumab oszacowano biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego metodą Buchera.

W modelu uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne obejmujące: koszt leczenia biologicznego (koszt substancji czynnych), koszt leczenia towarzyszącego, koszt leczenia zaostrzeń, koszt wizyt i koszt opieki szpitalnej.

Wyniki porównania dupilumabu z innymi lekami biologicznymi nie zostały ujawnione. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania dupilumabu z leczeniem standardowym.

Tab. 32. Wyniki analizy podstawowej (NICE 2020).

Leczenie	ICUR, £/QALY	ICUR, PLN/QALY*
Dupilumab + leczenie wspomagające vs leczenie wspomagające	28 087	141 702

* kurs średni funta szterlinga z dnia 2020-10-20 wg Narodowego Banku Polskiego (1 £=5,0451 PLN; NBP);

7.11.1.2 ICER 2018

Głównym celem analizy ICER 2018 było oszacowanie kosztowej efektywności pięciu leków biologicznych (omalizumabu, mepolizumabu, reslizumabu, benralizumabu i dupilumabu) stosowanych z leczeniem standardowym w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej niekontrolowanej astmy z objawami zapalenia typu 2 u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

W analizę zastosowano model Markowa z trzema stanami zdrowia: astmą bez zaostrzeń, astmą z zaostrzeniami oraz śmiercią. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie

czasowym, a długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 2 tygodnie. W modelu zastosowano stopy dyskontowe dotyczące kosztów oraz efektów zdrowotnych równe 3%. Parametry kliniczne użyte w modelu pochodziły z odpowiednich badań klinicznych.

Każda z analizowanych terapii porównywano z leczeniem standardowym. Z uwagi na brak bezpośrednich badań porównujących analizowane terapie, nie dokonano porównań kosztowej efektywności tych terapii. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy. Zgodnie z nimi, pomimo wyższego rocznego kosztu terapii, dupilumab wykazuje niższy współczynnik ICER w porównaniu do benralizumabu czy reslizumabu.

Tab. 33. Wyniki analizy podstawowej (ICER 2018).

Leczenie	ICER, \$	Roczny koszt terapii, \$	ICER, PLN*	Roczny koszt terapii, PLN*
Omalizumab	325 000	28 900	1 265 095	112 496
Mepolizumab	344 000	29 500	1 339 054	114 832
Reslizumab	391 000	28 900	1 522 007	112 496
Benralizumab	371 000	27 800	1 444 155	108 214
Dupilumab	351 000	31 000	1 366 303	120 671

* kurs średni z dnia 2020-10-20 wg Narodowego Banku Polskiego (1 USD=3,8926 PLN; NBP);

7.11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (QUOROM)/PRISMA (PRISMA), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, a także spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z ciężką astmą;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień, w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

W wyniku przeglądu przeprowadzonego w dniu 15 grudnia 2020 r. zidentyfikowano 4 badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Ostatecznie 3 publikacje spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaczerpnięte z tych badań wraz z opisem badania.

Tab. 34. Źródła danych o wartościach użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Publikacja	Stan zdrowotny	Źródło użyteczności	Użyteczność
Lloyd 2007	Brak zaostżeń	kwestionariusz EQ-5D	0,89
	Zaostrzenie wymagające podania doustnych kortykosteroidów (umiarkowane)		0,57
	Zaostrzenie wymagające hospitalizacji (zaostrzenie ciężkie)		0,33
Willson 2014	Astma kontrolowana	kwestionariusz EQ-5D	0,922
	Astma niekontrolowana		0,728
Sullivan 2016	Astma kontrolowana	kwestionariusz EQ-5D	0,900
	Astma niekontrolowana		0,779

W analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badań QUEST oraz VENTURE (patrz rozdz. 7.5). Dane te są kompleksowe i dedykowane specyficznym danym klinicznym pochodzącym z ww. badań wykorzystywanym w niniejszej analizie.

[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 text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[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 text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]

[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 text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[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 text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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]
[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[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 text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]	[REDACTED]

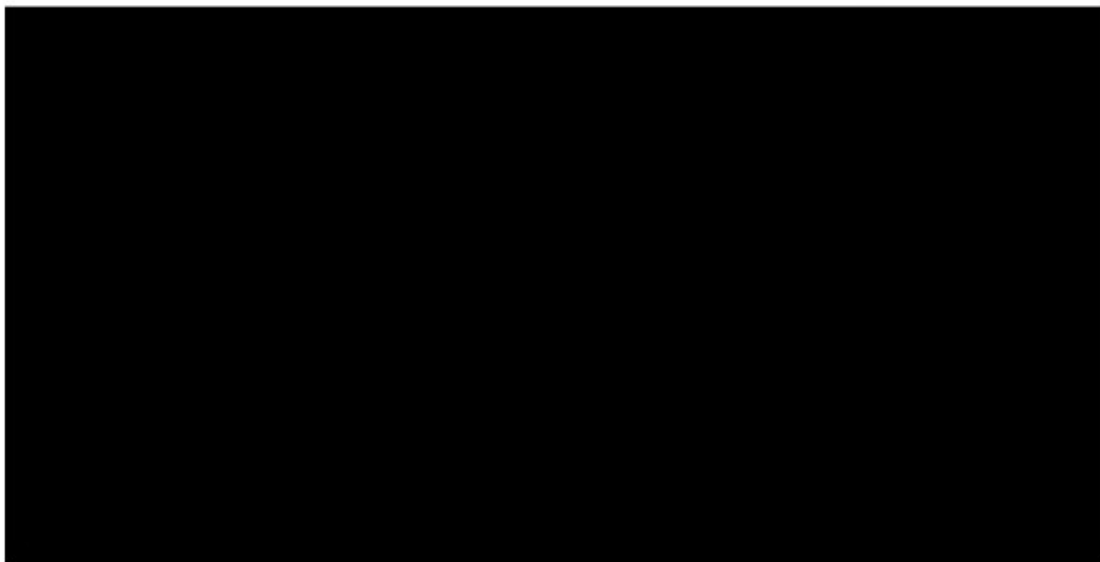
[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

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



11 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dupilumab będzie lekiem skierowanych dla populacji chorych z ciężką astmą, objętych leczeniem w ramach aktualnego programu lekowego i będzie stanowił technologię opcjonalną dla leków aktualnie refundowanych. Przy czym, ze względu na inny mechanizm działania (hamowanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13), jak również skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wykazane w analizie klinicznej, jest technologią wyróżniającą się względem dotychczas finansowanych opcji terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego i tym samym praktykę kliniczną w Polsce jako komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto:

- Astma alergiczna: omalizumab,
- Astma eozynofilowa: benralizumab i mepolizumab, tj. leki stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Objęcie refundacją Dupixentu zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, przy kryteriach akceptowalnych dla płatnika w ramach programu lekowego. Lek Dupixent® jest zalecany w najnowszych polskich wytycznych klinicznych (PTA 2020), międzynarodowych wytycznych klinicznych (GINA 2020) oraz rekomendowany przez szereg agencji HTA m.in. przez HAS (Francja) czy G-BA (Niemcy).

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w poszczególnych wariantach analizy.

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

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

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Biorąc pod uwagę zapisy aktualnego programu lekowego i tym samym praktykę kliniczną w Polsce jako komparatory dla dupilumabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto:

- Astma alergiczna: omalizumab,
- Astma eozynofilowa: benralizumab i mepolizumab, tj. leki stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy ciężkiej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted] Objęcie refundacją Dupixentu zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, przy kryteriach akceptowalnych dla płatnika w ramach programu lekowego. Lek Dupixent® jest zalecany w najnowszych polskich wytycznych klinicznych (PTA 2020), międzynarodowych wytycznych klinicznych (GINA 2020) oraz rekomendowany przez szereg agencji HTA m.in. przez HAS (Francja) czy G-BA (Niemcy).

14 Aneks

14.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

14.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową dupilumabu w porównaniu z innymi komparatorami, w populacji chorych z ciężką astmą.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 15.12.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

Do 15 grudnia 2020 r. w bazach danych zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (ICER 2018). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zidentyfikowano 1 publikację oceniającą raport HTA, spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (publikacja NICE 2020).

Tab. 109. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 15.12.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	240 967
#2	Cost allocation [mh]	2 007
#3	Cost-benefit analysis [mh]	82 723
#4	Cost control [mh]	33 371
#5	Cost savings [mh]	12 050
#6	Cost of illness [mh]	27 947

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	Cost sharing [mh]	4 533
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	240 967
#9	dupilumab [NM]	349
#10	dupilumab	928
#11	SAR231893	928
#12	Dupixent	930
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	930
#14	#8 AND #13	7

Tab. 110. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.12.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	85 436
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	155 324
#3	'Cost of illness'/exp	19 375
#4	'Cost control'/exp	69 354
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 566
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	301 850
#7	'dupilumab'/exp	2 144
#8	dupilumab	2 273
#9	SAR231893	11
#10	Dupixent	94
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	2 282
#12	#6 AND #11	46

Tab. 111. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.12.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 573
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 021
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	587
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	433
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	819
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	10 573
#8	dupilumab	411
#9	SAR231893	55
#10	Dupixent	19

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	#8 OR #9 OR #10	423
#12	#7 and #11	1

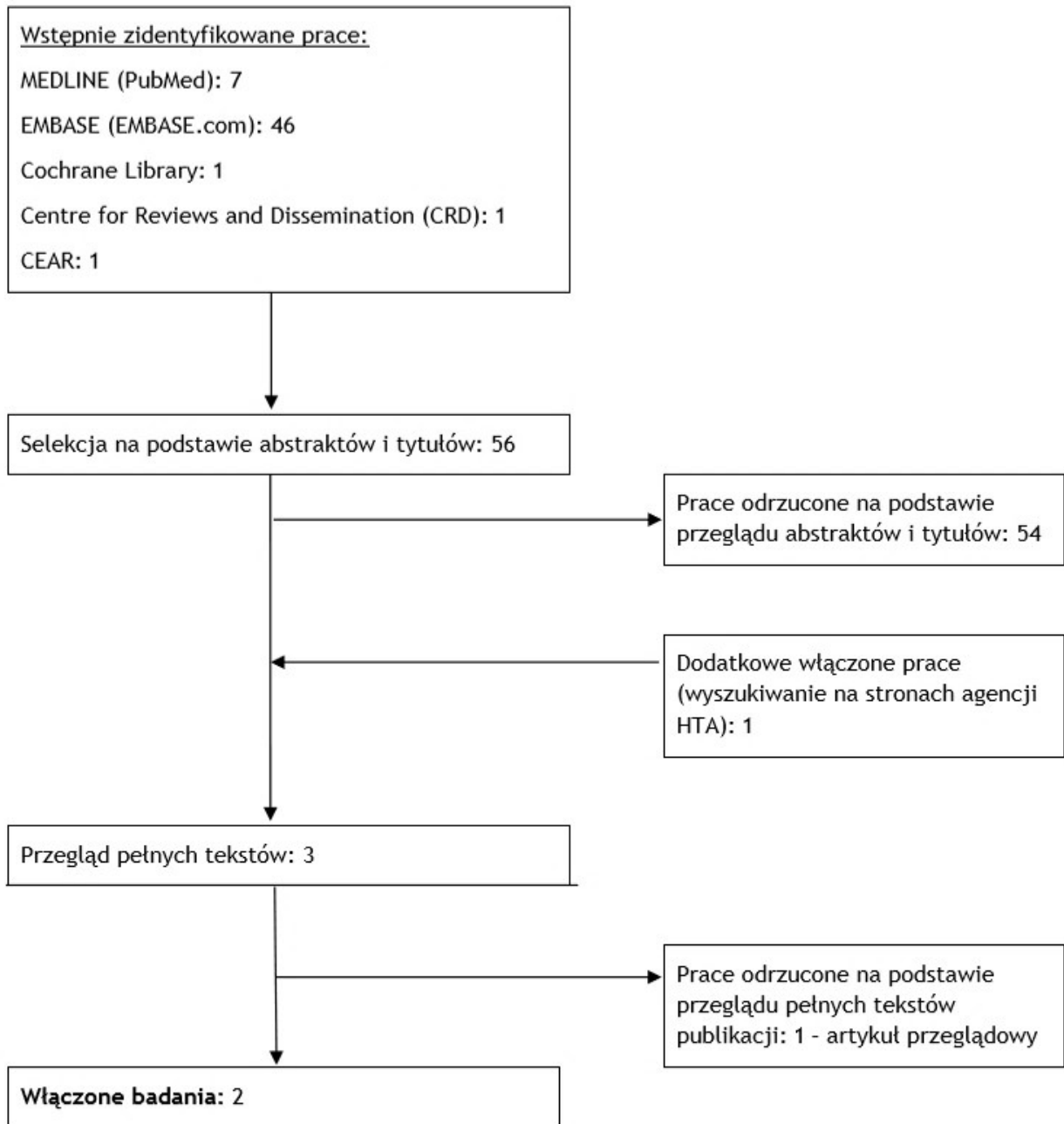
Tab. 112. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 15.12.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dupilumab	1
#2	SAR231893	0
#3	Dupixent	0
#4	#1 OR #2 OR #3	1

Tab. 113. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 15.12.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dupilumab	1
#2	SAR231893	0
#3	Dupixent	0
#4	#1 OR #2 OR #3	1

Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



14.1.2 Spis badań włączonych

Tab. 114. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	NICE 2020	Single Technology Appraisal: Dupilumab for treating severe asthma [ID1213]; Committee Papers; https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10276/documents/129-2 [dostęp: 20.10.2020 r.]
2	ICER 2018	Tice J.A, Campbell J.D, Synnott,P.G, et al. Institute for Clinical and Economic Review, Biologic Therapies for Treatment of Asthma Associated with Type 2 Inflammation: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks, 2018; https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/04/ICER_Asthma-Final-Report_Unredacted_08122020.pdf [dostęp: 20.10.2020 r.]

14.1.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 115. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Anderson W.C, Szefler S.J. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of biologic therapy for asthma. To biologic or not to biologic?, Ann Allergy Asthma Immunol 122 (2019) 367e372	Artykuł przeglądowy

14.2 Przegląd systematyczny użyteczności

14.2.1 Strategia wyszukiwania

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię (patrz tabela poniżej) dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

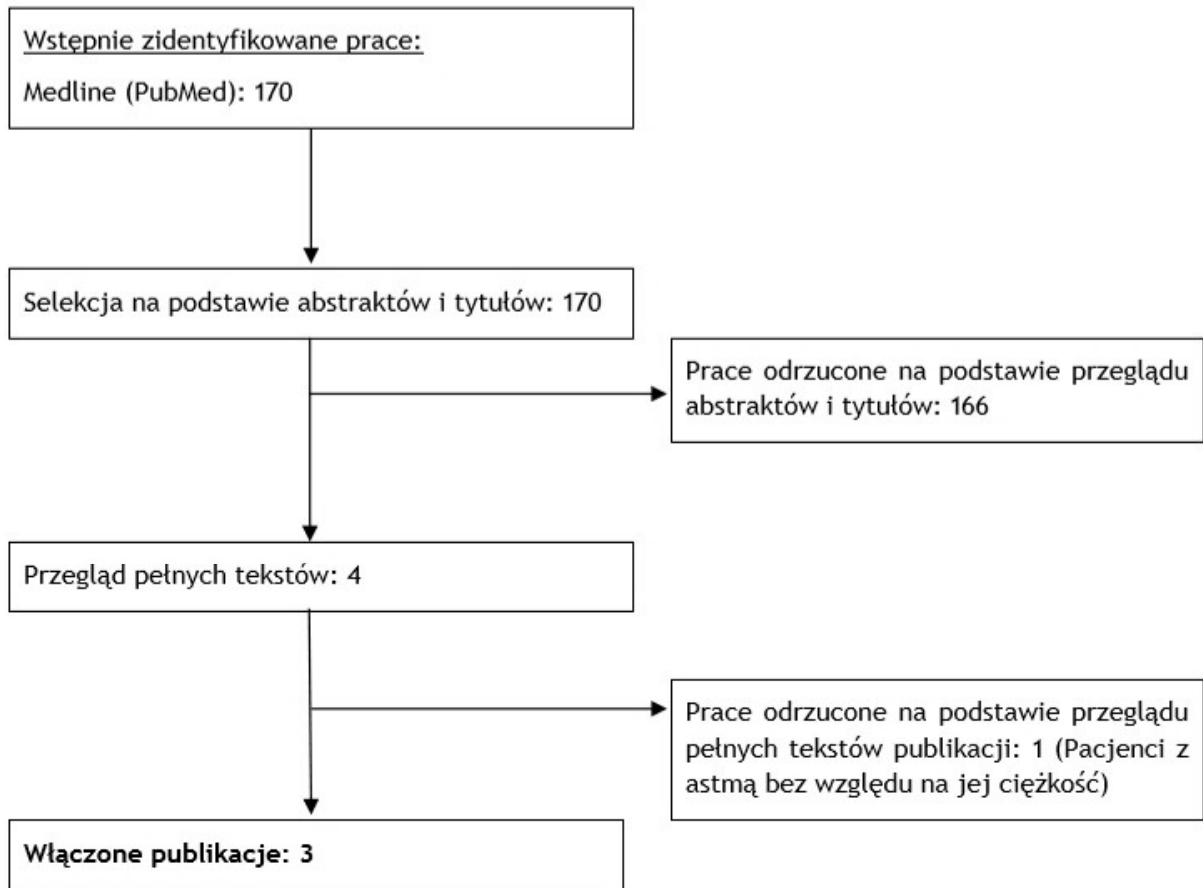
Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 15.12.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

Tab. 116. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 15.12.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	asthma [MH]	129 553
#2	asthma	193 749
#3	asthmas	193 752
#4	bronchial	108 128
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	262 565
#6	EQ-5D OR EQ5D OR euroqol	11 862
#7	#5 AND #6	170

Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



14.2.2 Spis badań włączonych

Tab. 117. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Lloyd 2007	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. <i>Primary Care Respiratory Journal</i> 2007;16:22-7.
2	Willson 2014	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. <i>Applied health economics and health policy</i> . 2014;12(4):447-459.
3	Sullivan 2016	Sullivan PW, Ghushchyan VH, Campbell JD, Globe G, Bender B, Magid DJ. Measurement of utility in asthma: evidence indicating that generic instruments may miss clinically important changes. <i>Qual Life Res</i> . 2016;25(12):3017-3026.

14.2.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 118. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. <i>BMC Pulm Med</i> 2013; 13:15.	Pacjenci z astmą bez względu na jej ciężkość

14.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 119. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

I			
II			

█	[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]

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	11
[REDACTED]	14
[REDACTED]	14
[REDACTED]	24
[REDACTED]	24
[REDACTED]	24
Tab. 7. Odsetek pacjentów stosujący doustne kortykosteroidy.	25
[REDACTED]	27
[REDACTED]	27
[REDACTED]	28
[REDACTED]	29
[REDACTED]	30
[REDACTED]	32
[REDACTED]	32
[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
Tab. 25. Koszt monitorowania leczenia biologicznego.	40
[REDACTED]	41
Tab. 27. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.	42

Tab. 28. Koszty związane z wizytami u lekarza w celu przepisania leków w ramach terapii standardowej i kontroli choroby po zakończeniu leczenia w PL.	44
Tab. 29. Zestawienie kosztów wchodzących do modelu.	44
Tab. 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - analiza kosztów użyteczności.	48
Tab. 31. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.	50
Tab. 32. Wyniki analizy podstawowej (NICE 2020).	52
Tab. 33. Wyniki analizy podstawowej (ICER 2018).	53
Tab. 34. Źródła danych o wartościach użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.	54
.....	55
.....	55
.....	56
.....	56
.....	56
.....	58
.....	59
.....	59
.....	59
.....	60
.....	60
.....	62
.....	62
.....	63
.....	63
.....	63
.....	64
.....	65
.....	66
.....	66
.....	66
.....	67
.....	67
.....	69
.....	69
.....	70
.....	70
.....	70

[REDACTED]	71
[REDACTED]	72
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81
[REDACTED]	82
[REDACTED]	82
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87
[REDACTED]	88
[REDACTED]	88
[REDACTED]	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
[REDACTED]	91
[REDACTED]	91
[REDACTED]	91
[REDACTED]	92
[REDACTED]	92

.....	93
.....	94
.....	95
.....	95
.....	95
.....	96
.....	96
.....	98
.....	99
.....	100

Tab. 109. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.12.2020 r. 111

Tab. 110. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.12.2020 r. 112

Tab. 111. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.12.2020 r. 112

Tab. 112. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 15.12.2020 r. 113

Tab. 113. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 15.12.2020 r. 113

Tab. 114. Spis badań włączonych do przeglądu. 115

Tab. 115. Spis badań wykluczonych z przeglądu. 115

Tab. 116. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.12.2020 r. 116

Tab. 117. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. 118

Tab. 118. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. 118

Tab. 119. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). 119

Spis rysunków

[Redacted]	21
[Redacted]	22
[Redacted]	57
[Redacted]	58
[Redacted]	61
[Redacted]	61
[Redacted]	64
[Redacted]	65
[Redacted]	68
[Redacted]	68
[Redacted]	71
[Redacted]	72
[Redacted]	75
[Redacted]	75
[Redacted]	79
[Redacted]	80
[Redacted]	83
[Redacted]	83
[Redacted]	86
[Redacted]	87
[Redacted]	90
[Redacted]	90
[Redacted]	93

[REDACTED]	94
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	100
[REDACTED]	101

Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA). 114

Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). 117

Bibliografia

- 25/2020/DSOZ** Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- 78/2020/DSOZ** Zarządzenie Nr 78/2020/DSOZ z 02 czerwca 2020 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień; <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-782020dsoz,7186.html>
- 97/2020/DSOZ** Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- 162/2020 DGL** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- Analiza kliniczna** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy. Analiza kliniczna, Warszawa, 2020.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA Reslizumab** Wniosek o objęcie refundacją leku Cinqero, (reslizumab) we wskazaniu: Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych (ICD-10: J.82). Analiza weryfikacyjna AOTMiT Nr: OT.4331.26.2018, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/151/AWA/151_AW_A_OT.4331.26.2018_Cinqero_12.10.2018.pdf
- Bateman 2020** Bateman E.D, Khan A.H, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, Rowe P, Burnett H, Msihid J, Weinreich D, Pavord I.D. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respiratory Medicine*, Available online 29 April 2020.
- Bloechliger 2018** Bloechliger M, Reinau D, Spoenlin J, et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respiratory research*. 2018;19(1):75.
- CEAR** Cost-Effectiveness Analysis Registry. <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx>
- ChPL BEN** Fasentra®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.12.2020 r.]
- ChPL MEP** Nucala®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.12.2020 r.]
- ChPL OMA** Xolair®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.12.2020 r.]
- COAX** Kokot M, Głogowski C, Szewczak A. Badanie oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. Cost of Asthma Exacerbation (COAX). *Alergia Astma Immunologia*, 2004, 9(2), 106-112.

Dane sprzedażowe NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, Zdrowe Dane, https://zdrowedane.nfz.gov.pl/ [dostęp: 17.11.2020 r.]
DUPI ChPL	Dupilumab®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.12.2020 r.]
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/
GINA 2020	Global Initiative For Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf [dostęp: 15.12.2020 r.]
GUS	Główny Urząd Statystyczny, https://stat.gov.pl/ [dostęp: 30.10.2020 r.]
MENSA	Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Sep 25;371(13):1198-207.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r , dostęp: 22.10.2020 r.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
PTA 2020	Rogała B., Kupczyk M., Bochenek G. et al., Terapia biologiczna astmy - stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). Biological therapy of asthma - position statement of Polish Allergy Society (PTA) and Polish Society of Lung Diseases (PTChP), <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> , 2020; 7, 2: 64-80.
QUEST	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 A. 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. <i>Adv Ther.</i> 2018 May;35(5):737-748.
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses.</i> <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
SIRIUS	Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Sep 25;371(13):1189-97.
Sullivan 2011	Sullivan PW SJ, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making.</i> 2011;31(6):800-804.
U-BIOPRED	Sousa A.R., Pandis I., Xian Y., et al. Characteristics of the adult corticosteroid-dependent severe asthma in UBIOPRED consortium, <i>European Respiratory Journal</i> 2014 44: 4858.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

- VENTURE** 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 A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.
- ZONDA** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.