

Xolair® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE]
HealthQuest Sp. z o.o. spk

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE] zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [REDAKTOWANE]: przegląd systematyczny użyteczności
- [REDAKTOWANE]: przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceńodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 375 47 58, Fax. +48 22 375 47 00

Przedstawiciel zleceńodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Krzysztof Orłowski
Health Economics & Pricing Manager
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, Polska
Tel: +48 22 375 47 58
Faks: +48 22 375 47 00
Tel kom.: +48 663 874 358
E-mail: krzysztof.orlowski@novartis.com

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	7
STRESZCZENIE	9
1 CEL ANALIZY	11
2 METODY	12
2.1 Strategia i technika analityczna.....	12
2.2 Komparatory.....	12
2.3 Perspektywa analizy.....	12
2.4 Horyzont czasowy.....	13
2.5 Model.....	13
2.6 Dane wejście we do modelu	15
2.6.1 Populacja.....	15
2.6.2 Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia	16
2.6.2.1 Odpowiedź na leczenie wg GETE.....	16
2.6.2.2 Częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich).....	18
2.6.2.3 Utrzymywanie się efektu leczenia oraz możliwość powrotu do programu.....	25
2.6.2.4 Umieralność w astmie.....	25
2.6.2.5 Umieralność z innych przyczyn	27
2.6.3 Użyteczności	29
2.6.3.1 Użyteczność stanu bez zaostrzeń.....	29
2.6.3.2 Użyteczność istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, w tym zaostrzeń ciężkich 32	
2.6.4 Koszty.....	33
2.6.4.1 Koszt omalizumabu	33
2.6.4.2 Koszt leczenia farmakologicznego w ramach terapii standardowej.....	36
2.6.4.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	39
2.6.4.4 Koszty leczenia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy	39

2.6.4.5	Koszty związane z wizytami u lekarza w celu przepisania leków w ramach terapii standardowej i kontroli choroby po zakończeniu leczenia w PL	41
2.7	Dyskontowanie	43
2.8	Walidacja modelu	43
2.9	Analiza wrażliwości	44
3	WYNIKI	49
3.1	Scenariusz podstawowy	49
3.2	Analiza wrażliwości	50
4	OGRANICZENIA	58
5	DYSKUSJA	59
5.1	Metody	59
5.2	Wyniki	60
5.3	Wyniki innych analiz	61
6	WNIOSEK	62
7	ANEKS	63
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	63
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	68
7.3	Zestawienie tabelaryczne wszystkich wartości wejściowych do modelu	72
7.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	75
SPIS TABEL		77
SPIS RYCIN		81
PIŚMIENNICTWO		82

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AQLQ	Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
BDP	dipropionian beklometazonu
BSC	Optymalna terapia standardowa (ang. <i>best standard care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CS	istotne klinicznie zaostrezenie astmy (ang. <i>clinically significant</i>)
CSS	ciężkie istotne klinicznie zaostrezenie astmy (ang. <i>clinically significant and severe</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
GETE	<i>Global Effectiveness Treatment Evaluation</i>
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroid</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	długodziałający agonista receptorów β_2 (ang. <i>long acting beta agonist</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroid</i>)
PAQLQ	Pediatryczny kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto

PL	Program lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka
SABA	krótko działający agonista receptorów β_2 (ang. <i>short acting beta agonist</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej omalizumabu (Xolair®) w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej stosowanego w ramach programu lekowego. Wyniki zaprezentowano osobno dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat oraz osobno dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat. Podejście takie było uwarunkowane zmianami w dostępnym programie lekowym, które polegały m.in. na rozszerzeniu docelowej populacji o grupę wiekową 6-11 lat, oraz dostępnością osobnych danych klinicznych dla obu populacji.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym ze względu na przewlekły charakter schorzenia oraz efekty zdrowotne, które ujawniają się w trakcie trwania całego życia. Efektywność kosztową omalizumabu stosowanego z optymalną terapią standardową porównywano ze stosowaniem wyłącznie terapii standardowej. Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjenta i płatnika). Dane do modelu dotyczące skuteczności leczenia pochodziły z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Z uwagi na brak danych o wartościach użyteczności stanów zdrowia w populacji dzieci w wieku 6-11 lat przyjęto założenie o zastosowaniu danych uwzględnianych dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat. Ryzyko zgonu w ciężkim zaostrzeniu astmy określono na podstawie odnalezionej publikacji. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz odnalezionych badań kosztowych. Wykonano przegląd systematyczny użyteczności i analiz ekonomicznych. Model poddano walidacji. Wykonano analizę wrażliwości.

Wyniki

W ramach terapii standardowej uwzględniono zastosowanie wziewnych kortykosteroidów (ICS), długodziałających antagonistów receptorów β_2 (LABA), leków modyfikujących leukotrieny, kortykosteroidów systemowych (OCS), krótko działających antagonistów receptorów β_2 (SABA), krótko działających leków antycholinergicznym.

Populacja dzieci w wieku 6-11 lat

W dożywotnym horyzoncie analizy stosowanie omalizumabu wraz z terapią standardową wiąże się z uzyskaniem dodatkowych 0,267 QALY w porównaniu z leczeniem wyłącznie terapią standardową. Terapia omalizumabem wiąże się z większym całkowitym kosztem leczenia (o ok. ██████████), z czego większość stanowią koszty nabycia i podania omalizumabu. Oszacowany inkrementalny współczynnik

kosztów-użyteczności wyniósł ok. [REDACTED]. Zmiana perspektywy NFZ na perspektywę wspólną zmieniła wyniki w niewielkim stopniu (<0,2%).

Populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat

W dożywotnim horyzoncie analizy stosowanie omalizumabu wraz z terapią standardową wiąże się z uzyskaniem dodatkowych 0,451 QALY w porównaniu z leczeniem wyłącznie terapią standardową. Terapia omalizumabem wiąże się z większym całkowitym kosztem leczenia (o ok. [REDACTED]), z czego większość stanowią koszty nabycia i podania omalizumabu. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [REDACTED]. Zmiana perspektywy NFZ na perspektywę wspólną zmieniła wyniki w niewielkim stopniu (<0,2%).

Wnioski

Omalizumab stosowany wraz z terapią standardową pozwala na uzyskanie dodatkowych QALY w porównaniu z leczeniem wyłącznie terapią standardową. Jest lekiem o udowodnionej skuteczności związanej z redukcją częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich) oraz poprawiający jakość życia pacjentów. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania omalizumabu i terapii standardowej z leczeniem wyłącznie terapią standardową przekroczyła wartość progu efektywności kosztów określonego ustawą refundacyjną, jednak niniejsza analiza nie uwzględniała spodziewanej redukcji kosztów społecznych związanej z leczeniem omalizumabem.

Słowa kluczowe

omalizumab, Xolair®, ciężka astma, alergiczna, IgE zależna, analiza ekonomiczna

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całorocznie potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE.
Interwencja	omalizumab + BSC
Komparator	BSC
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszt leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) osobno dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat oraz dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat. W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą obecnie 125 955 zł za QALY.¹

2.2 Komparatory

Omalizumab zgodnie z aktualnymi wytycznymi GINA (2015) jest stosowany jako leczenie wspomagające do optymalnej standardowej terapii w ciężkiej astmie alergicznej. We wszystkich badaniach RCT, zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym dołączonym do wniosku, omalizumab stosowany wraz z terapią standardową porównywany był z farmakoterapią bez udziału omalizumabu.² Dlatego też terapia ta, uznawana za najlepszą opcję terapeutyczną uwzględniona została w niniejszej analizie jako komparator do leczenia omalizumabem i optymalną terapią standardową.

Do leków stosowanych w ramach optymalnej standardowej terapii należą wziewne kortykosteroidy, długodziałający antagoniści receptorów β_2 , leki modyfikujące leukotrieny, kromony, anty-IgE, kortykosteroidy systemowe, krótko działający antagoniści receptorów β_2 , krótko działające leki antycholinergiczne. Uzasadnienie wyboru komparatorów zostało bardziej szczegółowo opisane w analizie decyzyjnej dołączonej do wniosku.³

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami⁴ analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Różnica w finansowaniu terapii z perspektywy NFZ i wspólnej wynika z różnic w kosztach optymalnej terapii standardowej, jednak ze względu na fakt, że jest ona uwzględniana zarówno w ocenie kosztów interwencji, jak i komparatora, jej wpływ na otrzymane wyniki jest stosunkowo niski.

2.4 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Horyzont ten umożliwia uwzględnienie wszystkich korzyści i kosztów wynikających z zastosowania technologii do wystąpienia zgonu. Horyzont analizy został podzielony na 13-tygodniowe cykle (3 miesiące). Wyjątek stanowią przedziały czasowe w pierwszym roku analizy, których różnicowanie wynika z różnic w punktach czasowych wejściowych danych klinicznych. Pierwsza ocena kliniczna następuje bowiem po 16 tygodniach leczenia, stąd taka długość pierwszego cyklu, drugi cykl z kolei trwa odpowiednio 10 i 8 tygodni (populacja dzieci i dorosłych w wieku ≥ 12 lat, populacja dzieci w wieku 6-11 lat).

2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu Markowa zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez zleceniodawcę raportu.

Model został zaadaptowany do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużycia zasobów. Ponadto bazowy model rozbudowano o możliwość uwzględnienia czasowego utrzymywania się skuteczności po zakończeniu leczenia omalizumabem oraz powrotu pacjentów do terapii omalizumabem w przypadku pogorszenia klinicznego, na podstawie modyfikacji opisanych w analizie ekonomicznej stanowiącej element wniosku refundacyjnego w 2012 roku dotyczącego refundacji leczenia omalizumabem przed obecnymi zmianami w programie lekowym.⁵

Model zbudowano w oparciu o 5 stanów zdrowia:

- brak zaostrzeń astmy (okres wolny od objawów oraz okres, w którym występują codzienne objawy [poranne, nocne lub dzienne] z wyłączeniem istotnych klinicznie zaostrzeń choroby);
- istotne klinicznie zaostrzenia astmy, lekkie/umiarkowane (pogorszenie objawów astmy, wymagające podania ratunkowo ogólnoustrojowych kortykosteroidów doustnych lub dożylnych, ang. *clinically significant non-severe, CSNS*);
- istotne klinicznie zaostrzenia astmy, ciężkie (zaostrzenie wymagające podania ratunkowo ogólnoustrojowych kortykosteroidów doustnych lub dożylnych, wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym, przy czym dodatkowo wartość PEF lub FEV1 jest mniejsza niż 60% wartości maksymalnej dla chorego, ang. *clinically significant and severe, CSS*);
- zgon z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy;
- zgon z przyczyn innych niż astma.

Pacjenci w modelu rozpoczynają leczenie w stanie braku zaostrzenia astmy terapią standardową lub terapią standardową wraz z zastosowaniem omalizumabu. Po 16 tygodniach następuje ocena odpowiedzi na leczenie przez lekarza prowadzącego wg skali GETE (*Global Effectiveness Treatment Evaluation*), stanowiąca podstawę podjęcia decyzji o kontynuacji bądź przerwaniu stosowania omalizumabu. Terapia pacjentów,

którzy odpowiedzieli na leczenie trwa w analizie podstawowej do ustalonego zgodnie z założeniami nowego PL maksymalnego czasu terapii równego 3 lata.⁶ Dla tej grupy chorych założono odsetki związane z występowaniem istotnych klinicznie zaostrzeń astmy zgodne z odsetkami częstości zaostrzeń w badaniach klinicznych dla pacjentów odpowiadających na leczenie. Pacjenci, którzy w wyniku oceny odpowiedzi, zakwalifikowani są do grupy nieodpowiadających na leczenie przerywają stosowanie omalizumabu i leczeni są wyłącznie optymalną terapią standardową. Założono, że odsetki istotnych klinicznie zaostrzeń astmy dla tej grupy chorych będą tożsame z częstością występowania zaostrzeń w grupie chorych leczonych wyłącznie terapią standardową w badaniach klinicznych. Ponadto przyjęto konserwatywnie brak utrzymywania się efektu leczenia po zakończeniu terapii omalizumabem. Wariant, w którym efekt utrzymuje się jeszcze przez pewien okres czasu rozważano w analizie wrażliwości.

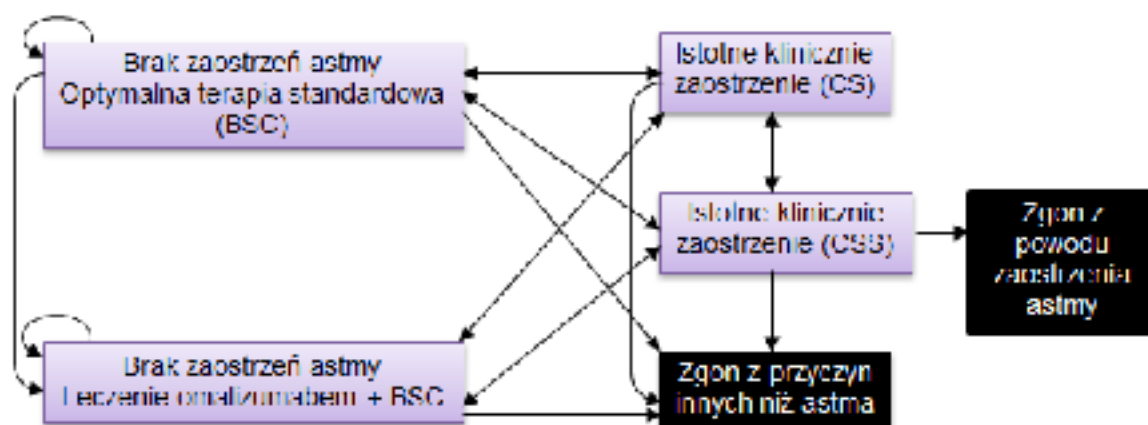
Podczas każdego kolejnego cyklu modelu pacjenci mogą pozostać w stanie braku zaostrzeń astmy lub może wystąpić zaostrzenie (lekkie/umiarkowane lub ciężkie). Przyjęto, że zgony z powodu astmy występują wyłącznie po ciężkim zaostrzeniu. Zgony z przyczyn innych niż astma mogą wystąpić po każdym pozostałym stanie. Po zaostrzeniu niezakończonym zgonem pacjent wraca do stanu braku zaostrzeń astmy.

W analizie podstawowej zastosowano wariant, w którym pacjenci leczeni są w PL jednokrotnie w ciągu trwania życia. Z uwagi jednak na założenia PL, w których pacjent może po okresie obserwacji powrócić do programu, rozważano w analizie wrażliwości ponowne leczenie przyjętego odsetka pacjentów.

Założono w modelu, że dane o skuteczności leczenia będą niezmiennie przez cały okres terapii i niezależne od występowania istotnych klinicznie zaostrzeń w poprzednich cyklach. W konsekwencji tego pacjenci odpowiadający na leczenie przy pierwszej ocenie skuteczności (po 16 tygodniu) pozostają w PL przez założony maksymalny czas jego trwania. Dowody na długookresową skuteczność i bezpieczeństwo pochodzą z trzyletniej obserwacji w badaniach (Chuchalin 2005⁷, Chung 2005⁸), wskazując jednocześnie, że wycofanie z badania następuje przede wszystkim we wczesnej fazie terapii.

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Ogólną strukturę modelu zaprezentowano na poniższym rysunku (Ryc. 1).

Ryc. 1. Struktura modelu.



CS (ang. clinically significant) – istotne klinicznie zaostrzenie; CSS (ang. clinically significant and severe) – ciężkie istotne klinicznie zaostrzenia;

2.6 Dane wejściowe do modelu

2.6.1 Populacja

Wiek wyjściowy w modelu wynosi 46 lat w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat i jest wynikiem średniej arytmetycznej z danych z włączonych do przeglądu systematycznego badań klinicznych oraz 10 lat w populacji dzieci (6-11 lat), zgodnie z wartością średnią wieku w dwóch badaniach w populacji dzieci (Kulus 2010⁹ dzieci w wieku 6-12 lat oraz PROSE¹⁰ w wieku 6-17 lat).

Tab. 2

Zestawienie danych dotyczących średniego wieku w populacji chorych leczonych omalizumabem w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat).

Źródło	Średni wiek w populacji leczonej omalizumabem
Chan et 2010 ¹¹	45,7
Hoshino 2012 ¹²	59,2
ETOPA ^{13, 14}	38,7
EXALT ^{15, 16}	45,6
EXTRA ¹⁷	43,7
INNOVATE ^{18, 19}	43,4
QUALITIX ²⁰	43,8
Średnia	45,7

Tab. 3

Zestawienie danych dotyczących średniego wieku w populacji chorych leczonych omalizumabem w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (populacja dzieci w wieku 6-11 lat).

Źródło	Średni wiek w populacji leczonej omalizumabem
Kulus 2010 (IA-05 EU Severe)	9,1
PROSE	10,3
Średnia	9,7

W modelu ponadto uwzględniano rozkład w kohorcie populacji kobiet i mężczyzn, ze względu na różnice w umieralności ogólnej obu grup. Zgodnie z danymi z badania INNOVATE przyjęto odsetek mężczyzn (33%) i kobiet (67%) w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, natomiast w populacji dzieci (6-11 lat) za badaniem IA-05 EU odsetek mężczyzn wynosił 67%.

2.6.2 Dane kliniczne dotyczące skuteczności leczenia

W modelu wykorzystywano następujące dane kliniczne (osobno dane dla populacji dzieci (6-11 lat) i populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz w rozróżnieniu na grupy leczonych terapią standardową, odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie omalizumabem):

- dane o odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach leczenia;
- dane o skuteczności leczenia wyrażone w postaci częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz odsetka ciężkich zaostrzeń;

Za źródła danych w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat postużyły wyniki z uwzględnianych w przeglądzie systematycznym badań klinicznych: INNOVATE, EXALT oraz wyniki metaanalizy badań włączonych do przeglądu. W populacji dzieci (6-11 lat) wykorzystano wyniki z badania IA-05 EU.

2.6.2.1 Odpowiedź na leczenie wg GETE

Ocena odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach trwania terapii pozwalała na ustalenie prawdopodobieństwa znalezienia się pacjentów odpowiednio w grupie chorych odpowiadających i nie odpowiadających na leczenia. Podział ten warunkował przyjęcie założeń o wartościach częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń choroby w poszczególnych grupach, tj. u pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem założono częstość występowania zaostrzeń jak w grupie chorych odpowiadających na leczenie w badaniach klinicznych. Z kolei w grupie chorych nie odpowiadających na leczenie uwzględniono częstości występowania zaostrzeń takie jak w grupie leczonych terapią standardową w badaniach klinicznych. W analizie podstawowej dotyczącej populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat wykorzystano dane o średniej wartości odpowiedzi na leczenie w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (por.

Tab. 4). W populacji dzieci (6-11 lat) dane o odpowiedzi na leczenie zaczerpnięto z badania IA-05A (por. Tab. 5).

Tab. 4

Zestawienie danych o odsetkach pacjentów odpowiadających na leczenie wg oceny badacza, zgodnie z danymi z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Omalizumab			Placebo		
	n	N	%	n	N	%
Ocena badacza						
Chanaz 2010 (16 tyg.)	8	17	47	3	9	33,3
EXALT (32 tyg.)	199	259	76,8	25	104	24,0
INNOVATE (28 tyg.)	126	209	60,5	90	210	42,8
QUALITX (20 tyg.)	44	59	74,6	4	29	13,8
Łącznie	377	544		122	352	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	69,3%			34,7%		

Należy zaznaczyć, że włączone do analizy klinicznej badania różnią się znacząco czasem obserwacji (16-52 tygodnie). W modelu założono jednak, że skuteczność leczenia omalizumabem utrzymuje się przez cały czas trwania terapii, dlatego też przyjęto jako wartość odpowiedzi na leczenie wartość średnią z włączonych badań. Z uwagi na odnalezienie tylko jedno badanie dla populacji dzieci (6-11 lat) postużyło ono jako dana wejściowa do modelu (74,2% leczonych omalizumabem odpowiedziało na leczenie, por. Tab. 5). Założenie o utrzymaniu się efektu leczenia przyjęto w oparciu o zbliżone wyniki odpowiedzi na leczenie w oddalonych od siebie punktach czasowych w badaniach klinicznych (EXALT: odsetek odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia równy 73%, po 32 tygodniach 77%, ETOPA: 91,2% chorych odpowiadających [surogat punktu końcowego odpowiedzi na leczenie wg GETE] po 26 tygodniu uzyskało odpowiedź także po 52 tyg.)

Tab. 5

Odpowiedź na leczenie omalizumabem w populacji dzieci (6-11 lat).

Badanie	Omalizumab			Placebo		
	n	N	%	n	N	%
Kulus 2010 (52 tyg.)	118	159	74,2	42	76	55,3

Oceny odpowiedzi wykonywane są w modelu zgodnie z założeniami nowego programu lekowego, tj. po 16, 52, 104 i 156 tygodniu leczenia (ocena końcowa po 3 latach leczenia). Możliwość zakończenia leczenia założono jednak, z uwagi na efekt utrzymywania się skuteczności leczenia, tylko na początku, po 16 tygodniu leczenia (patrz wyżej, utrzymywanie się skuteczności leczenia w oparciu o dane z badań EXALT i ETOPA).

2.6.2.2 Częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich)

Częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń, w tym zaostrzeń ciężkich, wiąże się z uwzględnianiem dodatkowych kosztów terapii (w tym hospitalizacji w zaostrzeniach ciężkich) oraz pogorszeniem jakości życia pacjentów. W niniejszej analizie założono, że dla pacjentów leczonych w pierwszych 16 tygodniach terapii uwzględniane będą ryzyka związane z występowaniem zaostrzeń w zależności od przynależności do grupy, tj. leczonych omalizumabem i terapią standardową oraz leczonych wyłącznie terapią standardową, na podstawie wyników metaanalizy badań włączonych do przeglądu systematycznego. Następnie w kolejnych cyklach leczenia, po ocenie odpowiedzi na leczenie wg GETE i wyodrębnieniu populacji odpowiadającej i nie odpowiadającej na leczenie, nastąpi zróżnicowanie ryzyka wystąpienia zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem i terapią standardową. Dla pacjentów odpowiadających na leczenie przyjęto wynik metaanalizy danych dotyczących wyodrębnionych w badaniach klinicznych populacji chorych odpowiadających na leczenie. Z kolei pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zgodnie z założeniami PL przerywają terapię omalizumabem i są leczeni wyłącznie terapią standardową, dlatego też ryzyko występowania zaostrzeń w tej grupie przyjęto jako równe ryzyku zaostrzeń w populacji chorych leczonych terapią standardową (grupa kontrolna w badaniach klinicznych). Powyższe zróżnicowanie parametrów wejściowych do modelu przyjęto zarówno dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, jak i dla dzieci w wieku 6-11 lat.

2.6.2.2.1 Populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat

Terapia standardowa

Dla grupy pacjentów leczonych wyłącznie terapią standardową oszacowano ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy na podstawie wyniku metaanalizy badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE).

Tab. 6

Zestawienie wyniku metaanalizy dla oznaczenia ryzyka częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat leczonej wyłącznie terapią standardową.

Badanie	Terapia standardowa		
	Liczba zaostrzeń	Liczba chorych	Horyzont czasowy
ETOPA (52 tyg.)	149	49	52
EXALT (32 tyg.)	125	128	32
EXTRA (48 tyg.)	370	421	48
INNOVATE (28 tyg.)	191	210	28
Łącznie	835	808	40,3*
Ryzyko wystąpienia zaostrzenia (na pacjenta w horyzoncie 40,3 tyg.)			1,03
Ryzyko wystąpienia zaostrzenia (na pacjenta w horyzoncie rocznym)			1,33

*Średni horyzont czasowy ważony wielkością cząstkowej populacji każdego badania;

Ciężkie istotne klinicznie zaostrzenia astmy oceniano w badaniach INNOVATE oraz EXALT. Z danych tych wynika, że zaostrzenia stanowią odsetek 48,4% wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń

Tab. 7

Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej terapią standardową na podstawie wyników badań EXALT oraz INNOVATE.

Badanie	Terapia standardowa		
	Zaostrzenia ciężkie	Wszystkie zaostrzenia	%
EXALT (32 tyg.)	53	125	41,4
INNOVATE (28 tyg.)	100	191	91,0
Łącznie	153	316	48,4%

Terapia omalizumabem do 16 tyg. leczenia

W modelu przyjęto założenie, że w początkowych cyklach leczenia ryzyko związane z częstością występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy dla chorych leczonych omalizumabem wraz z terapią standardową będzie wynikiem metaanalizy danych dla całej grupy leczonej omalizumabem w badaniach klinicznych, bez wyróżniania populacji odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie. Wynika to z faktu, że w modelu

oceny klinicznej dokonuje się po 16 tyg. leczenia, a zatem dla początkowej fazy terapii nieznane są jeszcze efekty leczenia tych pacjentów.

Tab. 8

Zestawienie wyniku metaanalizy dla oznaczenia ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat leczonej omalizumabem oraz terapią standardową.

Badanie	Terapia standardowa		Omalizumab + terapia standardowa		Horizont czasowy	RR
	liczba zaostrzeń	liczba chorych	liczba zaostrzeń	liczba chorych		
ETOPA (52 tyg.)	149	49	144	115	52	0,41
EXALT (32 tyg.)	125	128	149	272	32	0,57
EXTRA (48 tyg.)	370	421	281	427	48	0,75
INNOVATE (28 tyg.)	191	210	142	209	28	0,74
Łącznie/Wynik metaanalizy	835	808	716	1023	40,3*	0,68

*Średni horyzont czasowy ważony wielkością całkowitej populacji każdego badania;

Tab. 9

Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem oraz terapią standardową na podstawie wyników badań EXALT oraz INNOVATE.

Badanie	Omalizumab + terapia standardowa		
	Zaostrzenia ciężkie	Wszystkie zaostrzenia	%
EXALT (32 tyg.)	65	149	43,6
INNOVATE (28 tyg.)	50	142	34,5
Łącznie	115	291	39,5%

Terapia omalizumabem – odpowiadający i nie odpowiadający na leczenie

Po ocenie odpowiedzi na leczenie część pacjentów, pozytywnie reagujących na lek, uzyskuje mniejsze ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy. Ryzyko względne dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oszacowano na podstawie wyniku metaanalizy badań ETOPA oraz INNOVATE, w których oceniano częstość istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w subpopulacji odpowiadającej na leczenie. Wyniki te jednak nie pochodzą z bezpośrednich publikacji do każdego badania, a z analizy ekonomicznej *Dawida 2006*. Ponadto porównując wyniki tej publikacji i dane

zamieszczone w modelu ekonomicznym dokonano korekty liczby istotnych klinicznie zaostżeń w grupie leczonej omalizumabem w badaniu INNOVATE.

Tab. 10

Oszacowanie ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostżeń astmy (w tym ciężkich) w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania INNOVATE.


Epizody zaostżeń po 28 tygodniach	Terapia standardowa	Omalizumab + terapia standardowa: Pacjenci z bardzo dobrą lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg GETE	Omalizumab + terapia standardowa: Pacjenci nie odpowiadający na leczenie wg GETE
Częstość występowania epizodów istotnego klinicznie zaostżenia astmy (horizont badania – 28 tygodni)	191/210 = 0,910	██████████	0,910*
w tym: odsetek ciężkich epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostżeń	100/191 = 52,4%	██████████	52,4%†
odsetek lekkich/umiarkowanych epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostżeń	91/191 = 47,6%	26/40 = 65%	47,6%†
Roczna częstość występowania istotnych klinicznie zaostżeń astmy [liczba epizodów / pacjent-rok]	$(191/210) \times (52/28) = 1,689$	██████████	1,689*
Ryzyko względne wystąpienia zaostżenia (omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe	██████████		

*Wynik zaczerpnięty z modelu ekonomicznego (korekta danych z 2007 roku); †Ryzyko zaostżeń w tej grupie tożsamość z ryzykiem dla wyłączonej terapii standardowej;

Tab. 11 Oszacowanie ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich) w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania ETOPA.

Epizody zaostrzeń po 52 tygodniach	Terapia standardowa	Omalizumab + terapia standardowa: Pacjenci z bardzo dobrą lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg GETE	Omalizumab + terapia standardowa: Pacjenci nie odpowiadający na leczenie wg GETE
Częstość występowania epizodów istotnego klinicznie zaostrzenia astmy (horizont badania – 52 tygodnie)	150/49 = 3,060	80/71 = 1,120	3,060*
w tym: odsetek ciężkich epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE
odsetek lekkich/umiarkowanych epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE
Roczna częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy [liczba epizodów / pacjent-rok]	150/49 = 3,060	80/71 = 1,120	3,060*
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzenia (omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe)	$1,120 / 3,060 = 0,366$		

Tab. 12 Wynik metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia istotnego klinicznie zaostrzenia astmy w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie.

Badanie	RR
INNOVATE (28 tyg.)	
ETOPA (52 tyg.)	0,366
Wynik metaanalizy	0,371

2.6.2.2.2 Populacja dzieci w wieku 6-11 lat

Częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat zaczerpnięto z badania IA-05 EU. Dane pochodzą z modelu ekonomicznego dostarczonego przez zleceniodawcę.

Terapia standardowa

Dla grupy pacjentów leczonych wyłącznie terapią standardową oszacowano ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy na podstawie wyników badania IA-05 EU dla różnych horyzontów czasowych uwzględnianych także w modelu (por. Tab. 13). Dla tych samych punktów czasowych wyznaczono odsetki ciężkich zaostrzeń (por. Tab. 14).

Tab. 13
Zestawienie wyników z badania IA-05 EU dla oznaczenia ryzyka częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dzieci w wieku 6-11 lat leczonej wyłącznie terapią standardową.

Kategoria	Wskazanie			Wskazanie
	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	
Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie
Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie
Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie

Tab. 14
Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej terapią standardową na podstawie wyników badania IA-05 EU.

Kategoria	Wskazanie		
	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie
Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie
Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie
Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie

Terapia omalizumabem do 16 tyg. leczenia

W modelu przyjęto założenie, że w początkowych cyklach leczenia ryzyko związane z częstością występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy dla chorych leczonych omalizumabem wraz z terapią standardową będzie szacowane na podstawie wyników badania IA-05 EU dla całej grupy leczonej omalizumabem, bez wyróżniania populacji odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie. Wynika to z faktu, że w modelu oceny klinicznej dokonuje się po 16 tyg. leczenia, a zatem dla początkowej fazy terapii nie znane są jeszcze efekty leczenia tych pacjentów.

Tab. 15

Zestawienie wyników badania IA-05 EU dla oznaczenia ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dzieci w wieku 6-11 lat leczonej omalizumabem oraz terapią standardową.

Wiek	Terapia standardowa		Omalizumab		Ryzyko względne	95% CI	p
	N	Wzrost	N	Wzrost			
6-11 lat	100	100	100	100	0,5	0,3-0,8	0,001
6-11 lat	100	100	100	100	0,5	0,3-0,8	0,001
6-11 lat	100	100	100	100	0,5	0,3-0,8	0,001

Tab. 16

Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem i terapią standardową na podstawie wyników badania *Kuifus 2010*.

Wiek	Terapia standardowa		
	N	Wzrost	CIężkie zaostrzenia
6-11 lat	100	100	100
6-11 lat	100	100	100
6-11 lat	100	100	100

Terapia omalizumabem – odpowiadający i nie odpowiadający na leczenie

Po ocenie odpowiedzi na leczenie część pacjentów, pozytywnie reagujących na lek, uzyskuje mniejsze ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy. Ryzyko względne dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat oszacowano na podstawie wyników badania IA-05 EU, w którym oceniano częstość istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w subpopulacji odpowiadającej na leczenie.

Tab. 17

Zestawienie wyników badania IA-05 EU dla oznaczenia ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dzieci w wieku 6-11 lat leczonej omalizumabem oraz terapią standardową.

Wzrost	Omalizumab		Terapia standardowa		Ryzyko względne	95% CI	p
	N	Wzrost	N	Wzrost			
100-110 cm	10	10	10	10	1.0	0.5-1.8	0.9
110-120 cm	10	10	10	10	1.0	0.5-1.8	0.9
120-130 cm	10	10	10	10	1.0	0.5-1.8	0.9

Tab. 18

Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem i terapią standardową na podstawie wyników badania IA-05 EU.

Wzrost	Omalizumab			Terapia standardowa		
	N	Wzrost	Odsetek	N	Wzrost	Odsetek
100-110 cm	10	10	0.0	10	10	0.0
110-120 cm	10	10	0.0	10	10	0.0
120-130 cm	10	10	0.0	10	10	0.0

2.6.2.3 Utrzymywanie się efektu leczenia oraz możliwość powrotu do programu

W analizie podstawowej założono, że pacjenci przerywający leczenie omalizumabem przechodzą na leczenie wyłącznie terapią standardową i w związku z tym ryzyko wystąpienia u nich istotnych klinicznie zaostrzeń astmy zmienia się od razu na ryzyko jak u pacjentów leczonych wyłącznie terapią standardową. Efekt utrzymania skuteczności leczenia po przerwaniu terapii omalizumabem rozważano w analizie wrażliwości (por. Rozdz. 2.9).

Model ekonomiczny umożliwia jednokrotne leczenie pacjenta w PL w ciągu trwania życia. Ponieważ zgodnie z założeniami PL pacjent może powrócić do leczenia, możliwość powrotu uwzględniono w analizie wrażliwości (por. Rozdz. 2.9).

2.6.2.4 Umieralność w astmie

Zgodnie z raportem *Global Asthma Report 2014* standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu astmy w latach 2001-2010 w Polsce wynosił 12,1/mln osób.²¹

Ryzyko zgonu wzrasta w grupie chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą. Dlatego też w modelu przyjęto założenie, że umieralność z powodu astmy odnosić się będzie wyłącznie do przypadków ciężkich zaostrzeń.

Dane z uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań klinicznych nie pozwalają na uzyskanie wskaźników umieralności z powodu astmy. Wynika to z przede wszystkim ze stosunkowo krótkiej obserwacji w badaniach, która nie jest wystarczająca do zestawienia statystyki zgonów. Ponadto ryzyko zgonu w badaniu klinicznym może być zaniżone z uwagi na zaawansowaną opiekę medyczną w trakcie trwania badania w porównaniu do normalnej praktyki klinicznej.

W niniejszej analizie posłużono się wynikami zamieszczonymi w publikacji *Watson 2007*²², odnalezionej w wyniku przeglądu literaturowego i uwzględnionej w analizie ekonomicznej NICE (TA278)²³. W publikacji podano odsetki umieralności w zależności od grup wiekowych dla hospitalizacji z powodu astmy (ICD J45) oraz z powodu zaostrzeń ciężkich astmy (ICD J46). Z uwagi na fakt, że populacja w analizie dotyczy ciężkiej astmy do raportu zaczerpnięto dane z grupy ICD J46.

Model ekonomiczny zakłada uwzględnienie stałej lub zależnej od wieku umieralności. Dla populacji dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat uwzględniono stały współczynnik równy 2,478%, odpowiadający w *Watson 2007* grupie wiekowej powyżej 45 lat (przyjęto taki odsetek z uwagi na średni wiek w tej populacji równy 43 lata założony jako wiek wyjściowy w tej populacji). Dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat uwzględniono zmienny wskaźnik umieralności, zgodnie ze wskazaniami w poniższej tabeli.

W modelu założono, że umieralność związana z astmą jest taka sama dla grupy leczonej omalizumabem i terapią standardową jak i dla grupy leczonej wyłącznie terapią standardową.

Tab. 19

Umieralność z powodu astmy – dane przyjęte w analizie na podstawie wyników w publikacji *Watson 2007*.

Wiek (lata)	Umieralność w trakcie hospitalizacji z powodu ciężkiej astmy (ICD J46)	Dane uwzględnione w modelu	
		Dzieci (6-11 lat) Wiek wyjściowy w modelu: 10 lat	Dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat Wiek wyjściowy w modelu: 43 lata
Odsetek zależny od wieku			
0-11	0,097%	0,097%	-
12-16	0,319%	0,319%	-
17-44	0,383%	0,383%	2,478%
≥45	2,478%	2,478%	2,478%
Stały odsetek			
	-	2,478%	2,478%

2.6.2.5 Umieralność z innych przyczyn

W modelu dane dotyczące ryzyka zgonu z przyczyn innych niż astma w populacji Polski w poszczególnych latach życia określono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2014).²⁴ W modelu uwzględniono podział wg płci.

Model ekonomiczny nie zakłada korekty umieralności ogólnej polegającej na odjęciu danych o umieralności z powodu astmy z uwagi na niski odsetek zgonów z powodu astmy w stosunku do całkowitej populacji (*Global Asthma Report 2014*: 12,1/mln osób).

Tab. 20 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku i płci na podstawie danych GUS 2014.²⁴

Wiek (lata)	Kobiety	Mezcyźni
6	0,000090	0,000100
7	0,000090	0,000100
8	0,000090	0,000100
9	0,000090	0,000090
10	0,000090	0,000090
11	0,000100	0,000090
12	0,000120	0,000100
13	0,000130	0,000120
14	0,000150	0,000170
15	0,000180	0,000260
16	0,000210	0,000390
17	0,000230	0,000550
18	0,000250	0,000730
19	0,000260	0,000860
20	0,000260	0,000950
21	0,000250	0,000980
22	0,000250	0,000990
23	0,000240	0,000980
24	0,000250	0,000980
25	0,000250	0,000980
26	0,000260	0,001000
27	0,000260	0,001030
28	0,000270	0,001080
29	0,000280	0,001140
30	0,000300	0,001180
31	0,000330	0,001250
32	0,000360	0,001320
33	0,000400	0,001400
34	0,000440	0,001500
35	0,000500	0,001620
36	0,000550	0,001770
37	0,000620	0,001930
38	0,000690	0,002120
39	0,000760	0,002340
40	0,000850	0,002580
41	0,000950	0,002840
42	0,001060	0,003120
43	0,001180	0,003430
25	0,001330	0,003770
26	0,001490	0,004140
27	0,001680	0,004560
28	0,001890	0,005020
29	0,002130	0,005540
30	0,002390	0,006120
31	0,002660	0,006770

Wiek (lata)	Kobiety	Mezcyźni
32	0,002960	0,007470
33	0,003280	0,008250
34	0,003630	0,009080
35	0,004000	0,009970
36	0,004390	0,010930
37	0,004820	0,011950
38	0,005280	0,013020
39	0,005780	0,014160
40	0,006320	0,015360
41	0,006900	0,016630
42	0,007520	0,017960
43	0,008200	0,019350
44	0,008910	0,020810
45	0,009660	0,022320
46	0,010460	0,023900
47	0,011290	0,025550
48	0,012170	0,027290
49	0,013100	0,029150
50	0,014120	0,031160
51	0,015260	0,033340
52	0,016560	0,035750
53	0,018080	0,038430
54	0,019880	0,041410
55	0,022030	0,044750
56	0,024590	0,048470
57	0,027620	0,052620
58	0,031170	0,057230
59	0,035280	0,062300
60	0,040000	0,067870
61	0,045330	0,073930
62	0,051290	0,080500
63	0,057900	0,087580
64	0,065180	0,095180
65	0,073130	0,103310
66	0,081770	0,111990
67	0,091140	0,121260
68	0,101260	0,131120
69	0,112180	0,141630
70	0,123940	0,152860
71	0,136530	0,164750
72	0,150110	0,177540
73	0,164610	0,191080
74	0,180030	0,205360
75	0,196390	0,220390
76	0,213670	0,236170
77	0,231870	0,252690
78	0,250960	0,269940
79	0,270930	0,287900
80	0,291740	0,306550
81	0,313340	0,325860
82	0,31334	0,32586
83	0,31334	0,32586
84	0,31334	0,32586
85	0,31334	0,32586
86	0,31334	0,32586
87	0,31334	0,32586
88	0,31334	0,32586
89	0,31334	0,32586
90	0,31334	0,32586
91	0,31334	0,32586
92	0,31334	0,32586

Wiek (lata)	Kobiety	Mei czyźni
93	0,31334	0,32586
94	0,31334	0,32586
95	0,31334	0,32586
96	0,31334	0,32586
97	0,31334	0,32586
98	0,31334	0,32586
99	0,31334	0,32586
100	0,31334	0,32586

2.6.3 Użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Metodkę przeglądu opisano w aneksie 7.2. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 10 publikacji. W odnalezionych badaniach użyteczność stanów lekkich/umiarkowanych i ciężkich zaostzeń autorzy określali w oparciu o dane z badania *Lloyd 2007*, szerzej opisanego w Rozdz. 2.6.3.2. Użyteczności stanów bez zaostzeń określano w populacji leczonych omalizumabem z terapią standardową oraz leczonych wyłącznie terapią standardową.

2.6.3.1 Użyteczność stanu bez zaostzeń

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 9 publikacji zawierających dane o wartościach użyteczności stanu bez zaostzeń. Jako Źródło danych o wartościach użyteczności w badaniach postużyły: zaślepione, randomizowane badanie INNOVATE, randomizowane, typu *open-label* badania ETOPA oraz EXALT oraz badania obserwacyjne: PERSIST (badanie belgijskie), badanie włoskie i hiszpańskie. W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaczerpnięte z tych badań wraz z opisem badania (Tab. 21).

W analizie do oceny użyteczności stanu bez zaostzeń wybrano dane z badania INNOVATE z uwagi na fakt, iż jest to badanie randomizowane, zaślepione i najbardziej liczne wśród odnalezionych w przeglądzie i przez to uznane za najbardziej wiarygodne. Ponadto w analizie NICE bazującej na tym samym modelu ekonomicznym używano wartości z badania INNOVATE. Analizując różnice w wartościach użyteczności dla grup leczonych omalizumabem i terapią standardową oraz wyłącznie terapią standardową można uznać wybór tej referencji jako wybór konserwatywny przy większych różnicach w innych badaniach RCT i obserwacyjnych, ale w badaniach mniej licznych i umiejscowionych niżej w hierarchii wiarygodności. W analizie wrażliwości przetestowano zmiany wyników analizy przy wyborze użyteczności stanu bez zaostzeń na podstawie pierwotnych wyników badania PERSIST. Badanie to, największe spośród odnalezionych badań obserwacyjnych uznano za najbardziej wiarygodne w tej grupie.

W badaniu INNOVATE wykonywano pomiar jakości życia w oparciu o kwestionariusz AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), w którym oceniano wpływ objawów astmy na codzienną aktywność pacjenta. W niniejszej analizie uwzględniono pomiary z 28 tygodnia w badaniu, w którym to wyróżniono populację odpowiadających na leczenie omalizumabem. Ponadto dokonano mapowania wyników kwestionariusza AQLQ na

odpowiadające wynikom użyteczności pomiaru z kwestionariusza EQ-5D stosując opisane w literaturze funkcje przekształcające²⁵. W ten sposób uzyskano parametry użyteczności stanu bez zastrzeżeń dla populacji leczonej OMA + BSC oraz populacji leczonej wyłącznie BSC (por. Tab. 22).

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących użyteczności w populacji pediatrycznej. W badaniu IA-05 EU dokonywano oceny jakości życia w populacji dzieci 6-11 lat wykorzystując kwestionariusz PAQLQ (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire). Wyniki wskazywały, że nie odnotowano poprawy jakości życia związanej z zastosowaniem terapii omalizumabem. Warto jednak zaznaczyć, że zgodnie z komentarzem autorki kwestionariusza (prof. Juniper) zdarza się, że dzieci w tym wieku mogą wypełniać kwestionariusz w sposób zupełnie losowy, przez co wyniki takiego porównania mogą opatrzone znacznym błędem²⁶. Ponieważ jednak wykazano w badaniu skuteczność omalizumabu w populacji dzieci w wieku 6-11 lat, zdecydowano się przyjąć założenie o uwzględnieniu tych samych wartości użyteczności stanu bez zastrzeżeń co w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat (por. Tab. 22).

W obu populacjach przyjęto założenie, że pacjenci nie odpowiadający na leczenie przechodzą od razu na terapię standardową, dlatego użyteczność stanu bez zastrzeżeń w tej grupie będzie równa wartości użyteczności dla grupy leczonej wyłącznie terapią standardową.

Tab. 2.1 Źródła danych o wartościach użyteczności stanu bez zastrzeżeń odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Referencja analizy ekonomicznej	Nazwa badania	Typ badania	Liczba osób w populacji	Źródło wartości użyteczności	Wyniki użyteczności		
					Oma + Terapia standardowa	Terapia standardowa	Różnica
Caropelli 2010 ²⁷ , Dewilde 2006 ²⁸	INNOVATE	RET, DB	482	kwestionariusz AQLQ, wyniki mapowane do EQ-5D	0,779	0,669	0,11
Brown 2007 ²⁹	ETOPA	RET, DL	312	kwestionariusz miniAQLQ, wyniki mapowane do EQ-5D	0,82	0,65	0,17
Norman 2013 ³⁰	EXALT	RET, DL	404	bezpośrednie wyniki z EQ-5D	0,767	0,719	0,05
van Noten 2013 ³¹	PERSIST (Bruszel 2009 ³²)	obserwacyjne	158	kwestionariusz AQLQ, wyniki mapowane do EQ-5D	0,68	0,54	0,14
				z taryfą dla Holandii	0,763	0,611	0,15
Dal Negro 2011 ³³ , Dal Negro 2012 ³⁴	-	obserwacyjne, analiza pre/post	23 pacjentów, 16 pacjentów	parametr jakości życia przed i po zastosowaniu leczenia, kwestionariusz SGRQ, wyniki mapowane do EQ-5D	-	-	0,21, 0,22
Levy 2015 ³⁵	-	obserwacyjne, analiza pre/post	47	parametr jakości życia przed i po zastosowaniu leczenia, kwestionariusz miniAQLQ, wyniki mapowane do EQ-5D	0,7566	0,5967	0,16

*Na szaro zaznaczono wartości zastosowane w niniejszej analizie.

Tab. 22 Wartości użyteczności stanu bez zaostrzeń w poszczególnych grupach leczenia na podstawie badań INNOVATE oraz IA-05 EU.

Populacja	Terapia standardowa	Odpowiadający na leczenie omalizumabem i terapią standardową	Nie odpowiadający na leczenie omalizumabem i terapią standardową*
Dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat	0,669	0,779	0,669*
Dzieci w wieku 6-11 lat	0,669	0,779	0,669*

*użyteczność przyjęta jak dla terapii standardowej

2.6.3.2 Użyteczność istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, w tym zaostrzeń ciężkich

Użyteczności istotnych klinicznie zaostrzeń astmy przyjęto za publikacją *Lloyd 2007*.⁵⁶ W badaniu tym (N=112) przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii populację stanowili pacjenci z zaawansowaną astmą (leczeni w stopniu 4. i 5. zgodnie ze wskazaniami wytycznych GINA), oceniający jakość życia zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D.

W badaniu pacjenci zostali podzieleni na grupy chorych:

- bez zaostrzeń;
- z zaostrzeniami wymagającymi podania doustnych kortykosteroidów;
- z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji.

W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że użyteczność stanu z zaostrzeniami wymagającymi podania doustnych kortykosteroidów będzie odpowiadała zaostrzeniom lekkim/umiarkowanym, natomiast użyteczność związana z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji odnosić się będzie do użyteczności ciężkich zaostrzeń.

Wyniki z badania *Lloyd 2007* przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 23). Dla zaostrzeń przyjęto w modelu te same użyteczności w grupie leczonej omalizumabem i terapią standardową oraz w grupie leczonych wyłącznie terapią standardową. Średni czas redukcji użyteczności, zarówno ciężkich jak i pozostałych zaostrzeń, przyjęto za wynikami badań INNOVATE (12,8 dni) oraz IA-05 EU (17,1) odpowiednio dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Tab. 23 Użyteczności dla istotnych klinicznie zaostrzeń, w tym ciężkich na podstawie wyników badania *Lloyd 2007*.

Stan zdrowotny	N	Średnia (SD)	SE	95% CI
Zaostrzenie wymagające podania doustnych kortykosteroidów [zaostrzenie]	21	0,572 (0,355)	0,078	(0,411; 0,734)

lekcie/umiarkowane]				
Zaostrzenie wymagające hospitalizacji [zaostrzenie ciężkie]	5	0,326 [0,392]	0,175	[-0,161; 0,813]

2.6.4 Koszty

W ramach oceny kosztów terapii i zużycia zasobów związanych z terapią omalizumabem oraz optymalną terapią standardową uwzględniono w niniejszej analizie następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia omalizumabu oraz koszty podania leku;
- koszty leczenia farmakologicznego w ramach terapii standardowej;
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- koszty związane z leczeniem istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, w tym zaostrzeń ciężkich;
- koszty związane z wizytami u lekarza w celu kontroli choroby i przepisania leków w ramach terapii standardowej;

2.6.4.1 Koszt omalizumabu

Koszt za 1 mg substancji czynnej

Lek omalizumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat (PL B.44). Oceny kosztów leku, w ramach niniejszej analizy dotyczącej uzupełnienia programu lekowego, dokonano na podstawie cen omalizumabu zamieszczonych w aktualnym Obwieszczeniu MZ na dzień 1 listopada 2015 r. Korzystając z tych danych obliczono koszt za mg substancji czynnej leku (por. Tab. 24). Zgodnie bowiem z zasadami finansowania leków stosowanych w programach lekowych, w których rozliczeniu z Narodowym Funduszem Zdrowia podlega jedynie część leku podana pacjentowi, koszt nabycia omalizumabu liczono jako koszt sumarycznej dawki w mg (NFZ 27/2012).⁵⁷

Omalizumab występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań w dwóch dawkach: 150 mg i 75 mg substancji czynnej w ampułko-strzykawce. Ponieważ koszt opakowania zawierającego dawkę 150 mg jest dokładnie dwa razy większy od kosztu dawki 75 mg nie uwzględniono przy ocenie kosztów za 1 mg udziału w rynku poszczególnych opakowań

Tab. 24 Koszt 1 mg omalizumabu na podstawie cen za opakowania zgodnych z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 listopada 2015 r.

Opakowanie	Dawka	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt za 1 mg
Xolair® 1 amp.-strzyk. 0,5 ml	75 mg	687,5	742,5	779,63	779,63	10,395
Xolair® 1 amp.-strzyk. 1 ml	150 mg	1 375	1 485	1 559,25	1 559,25	10,395

Dawkowanie leku

Zgodnie z ChPL omalizumab jest podawany w dawce (každorazowo) od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Schemat dawkowania zakłada podawanie leku co 2 lub co 4 tygodnie. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.

Pojedynczą dawkę leku oraz częstość jej stosowania określa się na podstawie tablic zawierających masę ciała (kg) oraz wyniki z pomiaru wartości IgE (j.m./ml). Możliwe do zastosowania dawki wynikające z objętości poszczególnych opakowań to 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg, 375 mg, 450 mg, 525 mg oraz 600 mg.

W niniejszej analizie przyjęto dane o dawkowaniu leku w zależności od populacji odpowiednio na podstawie badania INNOVATE (dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat; Tab. 25) oraz badania IA-05 EU (dzieci w wieku 6-11 lat; Tab. 26). W obu badaniach jednak pojedyncza, maksymalna stosowana przez pacjentów dawka wynosiła 375 mg. Nie odnaleziono danych o wielkości odsetka pacjentów stosujących wyższe dawki.

W celu weryfikacji danych o dawkach powyżej 375 mg analizowano badanie przeprowadzone wśród 11 pacjentów z ośrodka w Łodzi, którzy z powodu zmian w kryteriach włączenia do PL przerwali leczenie w okresie marzec-wrzesień 2013 roku³⁹. Wśród tych pacjentów maksymalna dawka miesięczna omalizumabu wynosiła 750 mg, co przy dawkowaniu co dwa tygodnie wskazuje na maksymalną stosowaną pojedynczą dawkę równą 375 mg. Odnaleziono ponadto artykuł *Lowe 2015*³⁹ wskazujący na możliwość rewizji tablic dawkowania omalizumabu mającej na celu umożliwienie zastosowania większej dawki raz w miesiącu u pacjentów stosujących dawki zmniejszone co 2 tygodnie, np. zmiana z dawki 225, 300 mg co 2 tyg. na dawkę 450, 600 mg co 4 tyg. (analizowano wpływ takiej zmiany na skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosując modelowanie w oparciu o dane z 9 badań klinicznych). Wyniki symulacji wskazały na możliwość zastosowania pojedynczej większej dawki bez utraty korzyści z terapii. W niniejszej analizie oceniając koszty nabycia leku uwzględniano sumaryczną wartość mg zastosowanej substancji czynnej w miesiącu. Można zatem przypuszczać, że potencjalne zastosowanie dawek powyżej 375 mg nie wpłynęłoby na sumaryczną dawkę w miesiącu (biorąc pod uwagę sposób dawkowania opisany w *Lowe 2015*), zatem nie wpłynęłoby również na koszt nabycia omalizumabu. Oznaczałoby jednak potencjalne zmniejszenie kosztów podania leku, związanych

z redukcją liczby hospitalizacji związanych z wykonaniem PL. Wobec jednak braku precyzyjnych danych o odsetku pacjentów stosujących dawki powyżej 375 mg zdecydowano się wynik analizy oprzeć na opublikowanych danych z uwzględnianych w przeglądzie systematycznym badań klinicznych (INNOVATE, IA-05 EU).

Tab. 25 Dawkowanie omalizumabu w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat na podstawie danych z badania INNOVATE.

Dawkowanie	Odsetek pacjentów w badaniu INNOVATE (n/N)
375 mg dwa razy w miesiącu	10,5% (22 / 209)
300 mg dwa razy w miesiącu	17,2% (36 / 209)
225 mg dwa razy w miesiącu	19,1% (40 / 209)
300 mg raz w miesiącu	32,1% (67 / 209)
150 mg raz w miesiącu	21,1% (44 / 209)

Tab. 26 Dawkowanie omalizumabu w populacji dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie danych z badania IA-05 EU.

Dawkowanie	Odsetek pacjentów w badaniu IA-05 EU (n/N)
375 mg dwa razy w miesiącu	10,2% (17 / 166)
300 mg dwa razy w miesiącu	15,1% (25 / 166)
225 mg dwa razy w miesiącu	23,5% (39 / 166)
300 mg raz w miesiącu	19,3% (32 / 166)
225 mg raz w miesiącu	9,0% (15 / 166)
150 mg raz w miesiącu	16,9% (28 / 166)
75 mg raz w miesiącu	6,0% (10 / 166)

Koszt podania leku

Zgodnie z treścią PL omalizumab powinien być podawany w ramach hospitalizacji w oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym. Pacjent powinien być obserwowany przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku, i jeśli pierwsze podanie było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu przez 30 minut.⁴⁰ Mając na uwadze powyższe założenia przyjęto, że koszt podania omalizumabu będzie rozliczany poprzez świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” o wycenie 9 punktów. Zgodnie z Informatorem o Umowach NFZ dotyczącym wyceny świadczeń wykonywanych w ramach programu lekowego wartość punktu wynosi 52 zł. W związku z powyższym koszt jednorazowego podania omalizumabu będzie wynosił 9 x 52zł, tj. 468 zł. Wycena kosztu podania nie uwzględnia w tym przypadku wieku pacjenta (dorosli, dzieci), zatem koszt podania leku w populacji dzieci w wieku 6-18 lat będzie również wynosił 468 zł.

Tab. 27 Koszt jednorazowego podania leku.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie	punkt	9	468

	jednoodniowym związana z wykonaniem programu			
--	--	--	--	--

* 1 punkt = 52 zł

2.6.4.2 Koszt leczenia farmakologicznego w ramach terapii standardowej

W ramach optymalnej terapii standardowej mają zastosowanie następujące grupy leków: wziewne kortykosteroidy (ICS), długodziałający antagoniści receptorów β_2 (LABA), leki modyfikujące leukotrieny, kortykosteroidy systemowe (OCS), krótko działający antagoniści receptorów β_2 (SABA), krótko działające leki antycholinergiczne.

Koszt leczenia farmakologicznego oszacowano bazując na obliczonym średnim koszcie dawki dziennej dla poszczególnych grup leków oraz odsetku pacjentów leczonych danym rodzajem terapii. Odsetki leczonych dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat uzyskano z badania INNOVATE, natomiast dla dzieci w wieku 6-11 lat z badania IA-05 EU (por. Tab. 28).

Tab. 28 Odsetki leczonych poszczególnymi grupami leków optymalnej terapii standardowej na podstawie danych z badań INNOVATE oraz IA-05 EU.

Grupa leków	Populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat [INNOVATE]	Populacja dzieci w wieku 6-11 lat [IA-05 EU]
SABA (wziewne beta2-mimetyki krótkodziałające)	100%	██████
LABA (wziewne beta2-mimetyki długodziałające)	100%	100%
ICS (glikokortykosteroidy wziewne)	100%	100%
Ksantyny	27,4%	0,4%
Leki przeciwlukotrienowe	34,8%	57,4%
OCS (glikokortykosteroidy doustne)	21,7%	2,6%

*Odsetek nie zamieszczony w publikacji do badania, obecny w modelu ekonomicznym dostarczonym przez zleceniodawcę

Średni koszt dawki dziennej obliczono uwzględniając wartość dziennej dawki każdego leku w grupie oraz ceny preparatów zważone wielkością sprzedanych dawek. W analizie przyjęto założenie o uwzględnieniu dawek DDD poszczególnych preparatów za wyjątkiem grupy leków ICS. W tym przypadku dawki dzienne leków obliczono uwzględniając średnią wartość zużycia ICS w badaniu INNOVATE przyjętą jako 2 300 μg równoważnika dipropionianu beklometazonu. Na tej podstawie dawki równoważne w grupie leków ICS oszacowano w oparciu o raport GINA 2015⁴¹, zawierający wykaz równoważnych wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (por. Tab. 29).

Ceny preparatów zważono wielkością sprzedanych dawek, obliczoną na podstawie liczby dawek w opakowaniu i liczby sprzedanych opakowań leków w 2014 roku (dane refundacyjne) (por. Tab. 30). W Tab. 31 obliczono średni roczny koszt leczenia farmakologicznego w grupie terapii standardowej mnożąc średnie koszty dziennych

dawkę ważonych odsetkiem leczonych przez 365 dni w roku. Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika tj. NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w obu uwzględnianych w niniejszej analizie populacjach (dorośli i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz dzieci w wieku 6-11 lat).

Tab. 29 Oszacowanie dziennych dawek glikokortykosteroidów wziewnych.

Kortykosteroidy wziewne	Dawki – GINA 2015 (regresja liniowa oparta o koeficjent przedziałów dawkowania)	Dawki maksymalne uwzględnione w CHPL	Przyjęta dawka dzienna
Beclomethasone dipropionate - CFC	2300	-	2300
Beclomethasone dipropionate - HFA	920	2000	920
Budesonide	1840	1600	1600
Ciclesonide	736	1280	736
Fluticasone propionate	1150	2000	1150
Mometasone furoate	1012	800	800

Tab. 30 Oszacowanie średniego kosztu dawki dziennej leków terapii standardowej.

Grupa leków	Grupa limitowa	Średni koszt dawki dziennej w grupie leków (perspektywa NFZ) (zł)	Średni koszt dawki dziennej w grupie leków (perspektywa NFZ+pacjent) (zł)
SABA (wziewne beta2- mimetyki krótkodziałające)	197.1	0,43	0,7
LABA (wziewne beta2- mimetyki długodziałające)	198.0	1,12	1,23
ICS (glikokortykosteroidy wziewne)	200.1- 200.4	5,32	6,74
Ksantyny	203.0	0,18	0,40
Leki przeciweukotrienowe	204.0	0,67	1,09
OCS (glikokortykosteroidy doustne)	81.2	5,18	6,04

Tab. 31 Oszacowanie rocznego kosztu leczenia farmakologicznego w terapii standardowej z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) i perspektywy NFZ w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Grupa leków	Populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat [INNOVATE]	Populacja dzieci w wieku 6-11 lat [IA-05 EU]	Średni koszt dawki dziennej w grupie leków (perspektywa NFZ, zł)	Średni koszt dawki dziennej w grupie leków (perspektywa NFZ+pacjent, zł)	Koszt ważony za dawkę dzienną w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat (p.NFZ/p. NFZ+pacjent, zł)	Koszt ważony za dawkę dzienną w populacji dzieci w wieku 6-11 lat (p.NFZ/p.NFZ+pacjent, zł)
SABA (wziewne beta2-mimetyki krótkodziałające)	100%	██████	0,43	0,7	0,43/0,7	██████
LABA (wziewne beta2-mimetyki długodziałające)	100%	100%	1,12	1,23	1,12/1,23	1,12/1,23
ICS (glikokortykosteroidy wziewne)	100%	100%	5,32	6,74	5,32/6,74	5,32/6,74
Ksantyny	27,4%	0,4%	0,18	0,40	0,05/0,11	0,00/0,00
Leki przeciwleukotrienowe	34,8%	57,4%	0,67	1,09	0,23/0,38	0,38/0,63
OCS (glikokortykosteroidy doustne)	21,7%	2,6%	5,18	6,04	1,12/1,31	0,13/0,16
Sumaryczny roczny koszt terapii standardowej					3 020,50/3 819,99	2 690,64/3 438,93

2.6.4.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Koszt diagnostyki

Koszty diagnostyki w obecnie już trwającym PL rozliczane są w formie rocznego ryczałtu i wycenione na 18,21 pkt (DGL/71/2015, Zał.2}. Zgodnie z Informatorem o Umowach NFZ dotyczącym wyceny świadczeń wykonywanych w ramach programu lekowego wartość punktu wynosi 52 zł. Sumaryczny roczny koszt diagnostyki w PL równy jest zatem 946,92 zł, zarówno w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, jak i w populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Tab. 32 Koszt diagnostyki w PL.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.08.08.0000051	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem	punkt	18,21	946,92

* 1 punkt = 52 zł

Koszt monitorowania w PL

Wizyty lekarskie związane z monitorowaniem skuteczności leczenia przeprowadzane będą, zgodnie z założeniami PL, po 16, 52 i po każdym kolejnym roku leczenia w PL. W modelu założono, że wizyty te rozliczane będą w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wycenionego na 2 punkty (104 zł).

Tab. 33 Koszt porady ambulatoryjnej w ramach PL.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	punkt	2	104,00

* 1 punkt = 52 zł

2.6.4.4 Koszty leczenia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy

W ramach oceny kosztów terapii w niniejszej analizie rozróżniono koszty związane z leczeniem lekkich/umiarkowanych zaostrzeń oraz koszty związane z leczeniem zaostrzeń ciężkich. Przyjęto założenie (na podstawie *Pisko 2003*), że zaostrzenia lekkie/umiarkowane leczone będą w trybie ambulatoryjnym, natomiast ciężkie w ramach hospitalizacji.

Koszty leczenia lekkich/umiarkowanych zaostrzeń astmy

W niniejszej analizie przyjęto koszt ambulatoryjnego leczenia zaostrzeń równy bezpośredniemu kosztowi leczenia zaostrzeń astmy w odnalezionym badaniu COAX (*Cost of Asthma Exacerbations*). W badaniu tym, opierającym się na dwóch badaniach obserwacyjnych, oszacowano koszty leczenia zaostrzeń w Polsce. Bezpośredni koszt

leczenia zaostření w warunkach ambulatoryjnych wynosił w badaniu 247 zł. Po uwzględnieniu wskaźnika cen w latach 2002-2014 (26,3%) koszt był równy 335,16 zł.

Nie odnaleziono danych kosztowych dotyczących populacji dzieci w wieku 6-11 lat. W badaniu COAX oceniano populację chorych powyżej 16 r.ż. W związku z brakiem innych danych w tej kategorii przyjęto oszacowanie kosztu leczenia lekkich/umiarkowanych zaostření z badania COAX także dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Koszt leczenia ciężkich zaostření

Koszt leczenia ciężkich zaostření oszacowano dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat. Przyjęto, że hospitalizacja związana z ciężkimi zaostřeními będzie rozliczana poprzez grupy „D10 - Dychawica oskrzelowa”, „P01 - Astma lub trudności w oddychaniu”, „D45 - Leczenie niewydolności oddychania przy zastosowaniu nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM) >17r.ż.” w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów. Średnią wartość hospitalizacji w grupach zważono udziałem liczb hospitalizacji dla poszczególnych grup wiekowych. Przyjęto, że dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat będzie brana pod uwagę grupa wiekowa 7-18 lat, a dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat grupy wiekowe powyżej 18 lat.

Tab. 34 Koszt leczenia ciężkiego zaostření w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

Grupa JGP	Sumaryczna liczba hospitalizacji dla grup wiekowych powyżej 18 lat	Udział liczby hospitalizacji z danej grupy JGP wśród wszystkich hospitalizacji dla wieku powyżej 18 lat	Średnia wartość hospitalizacji dla grupy [zł]
D10 – Dychawica oskrzelowa	26 562	99,1%	2 438,55
P01 – Astma lub trudności w oddychaniu	0	0%	1 853,43
D45 – Leczenie niewydolności oddychania przy zastosowaniu nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM) >17r.ż.	250	0,9%	3 932,46
Średnia ważona wartość hospitalizacji dla grup wiekowych powyżej 18 lat			2 452,48

Tab. 35 Koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia w populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Grupa JGP	Sumaryczna liczba hospitalizacji dla grupy wiekowej 7-18 lat	Udział liczby hospitalizacji z danej grupy JGP wśród wszystkich hospitalizacji dla grupy wiekowej 7-18 lat	Średnia wartość hospitalizacji dla grupy [zł]
D10 – Dychawica oskrzelowa	4 418	65,6%	2 438,55
P01 – Astma lub trudności w oddychaniu	2 314	34,4%	1 853,43
D45 – Leczenie niewydolności oddychania przy zastosowaniu nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM) >17rż.	0	0%	3 932,46
Średnia ważona wartość hospitalizacji dla grupy wiekowej 7-18 lat			2 237,43

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

W analizie założono, że koszty porad związanych z przepisaniem leków w ramach terapii standardowej i kontrolą choroby po zakończeniu leczenia w PL będą rozliczane w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie alergologii lub gruźlicy/chorób płuc. Wagę punktową świadczenia oszacowano biorąc pod uwagę średnią arytmetyczną świadczeń 1-go i 2-go typu w poradniach alergologicznej oraz leczenia gruźlicy i chorób płuc (por Tab. 36). Wycenę punktu ustalono dla każdej poradni. Przyjęto założenie, że średni koszt porady ambulatoryjnej w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat będzie wynosił 48,15 zł a w populacji dzieci w wieku 6-11 lat 48,72 zł. Ustalono, że w ciągu roku pacjent będzie odbywał 4 wizyty (zgodnie z długością cyklu leczenia w modelu). Koszt roczny porad ambulatoryjnych będzie zatem równy 192,60 zł i 194,88 zł odpowiednio w populacjach dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz dzieci w wieku 6-11 lat.

Tab. 36 Średnia waga punktu porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni alergologicznej (w tym dla dzieci) oraz poradni leczenia gruźlicy i chorób płuc (w tym dla dzieci).⁴²

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	punkt	3,5
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	punkt	7,0
Średnia			5,25

* 1 punkt = 8,97 zł w poradni kardiologicznej (patrz Tab. 39).

Tab. 37 Średni koszt porady ambulatoryjnej w poradni ambulatoryjnej oraz leczenia gruźlicy i chorób płuc (w tym dla dzieci).

Nazwa poradni	Waga jednostki rozliczeniowej (punktu)	Wycena punktu w poradni	Koszt [zł]*	Średni koszt [zł]**	Koszt roczny (4 porady) [zł]
Poradnia alergologiczna	5,25	8,87	46,57	48,15	192,60
Poradnia leczenia gruźlicy i chorób płuc	5,25	9,47	49,72		
Poradnia alergologiczna dla dzieci	5,25	9,09	47,72	48,72	194,88
Poradnia leczenia gruźlicy i chorób płuc dla dzieci	5,25	9,47	49,72		

*Koszt za 1 punkt dla poszczególnej poradni oszacowano w Tab. 38, Tab. 39, Tab. 40, Tab. 41.

**Średni koszt z kosztów porady ambulatoryjnej dla poradni alergologicznej oraz leczenia gruźlicy i chorób płuc (w tym dla dzieci).

Tab. 38 Wycena punktu w poradni alergologicznej dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.⁴³

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	9,20
Lubuski	Szpital Wojewódzki SPZOZ w Zielonej Górze	8,40
Łódzki	NZOZ „Centrum Medyczne Szpital św. Rodziny”	8,10
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	10,20
Pomorski	Nadmorskie Centrum Medyczne	8,15
Świętokrzyski	Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej	8,86
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Średnia		8,87

Tab. 39 Wycena punktu w poradni alergologicznej dla dzieci dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.⁴³

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	9,20
Kujawsko-Pomorski	Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. J. Brudzińskiego w Bydgoszczy	8,80
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. M. Kopernika w Łodzi	9,00
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	10,20
Pomorski	Szpital im. Mikołaja Kopernika	8,20
Świętokrzyski	Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej	9,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Średnia		9,09

Tab. 40 Wycena punktu w poradni leczenia gruźlicy i chorób płuc dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	9,20
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z	10,00

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
	Ograniczoną Odpowiedzialnością	
Łódzki	Wojewódzki Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej Centrum Leczenia chorób płuci i rehabilitacji w Łodzi	9,90
Mazowiecki	Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus	10,50
Pomorski	Nadmorskie Centrum Medyczne	8,46
Świętokrzyski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Kielcach	9,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Średnia		9,47

Tab. 41

Wycena punktu w poradni leczenia gruźlicy i chorób płuc dla dzieci dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.⁴³

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gronkowskiego	9,20
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	9,40
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	9,00
Mazowiecki	Instytut Matki i Dziecka	11,00
Pomorski	Szpital Dziecięcy Polanki im. Macieja Płazdyńskiego w Gdańsku sp. z o.o.	9,50
Świętokrzyski	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Władysława Buszkowskiego	8,96
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Średnia		9,47

2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.8 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Model wykorzystany w opracowaniu został także poddany walidacji w procesie oceny wniosku dotyczącego finansowania omalizumabu w Anglii i Walii, przeprowadzonej przez brytyjską agencję NICE.

Pierwotny model przekazany przez zleceniodawcę poddano modyfikacjom zgodnym z opisem zamieszczonym w analizie ekonomicznej raportowanej podczas oceny wniosku o finansowaniu omalizumabu w Polsce w 2012 roku. W celu weryfikacji poprawności modyfikacji przeprowadzono dodatkową walidację uwzględniającą porównanie modelu wykorzystywanego w opracowaniu z modelem dla populacji zgodnej z wnioskiem z 2012 roku (dorośli i dzieci ≥ 12 lat). Porównanie nie wykazało błędów.

W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych omówiono w stosownym rozdziale dyskusji.

2.9 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych wykonano analizę wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy.

W Tab. 42 i *p. NFZ - perspektywa NFZ; p. wspólna - perspektywa wspólna;

Tab. 43 zamieszczono informację o planowanych scenariuszach analizy wrażliwości wraz z określeniem zmienianych danych wejściowych oraz uzasadnieniem.

Tab. 42

Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
Populacja			
Wiek wyjściowy w modelu	46 lat	39 lat 59 lat	Przyjęto najniższą i największą wartość średniego wieku z badań branych pod uwagę przy liczeniu średniej wieku dla wariantu podstawowego.
Odsetek mężczyzn	33,4%	30,1% 36,7% 40 lat	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).
Dane kliniczne			
Dane o skuteczności leczenia (odsetek odpowiedzi na leczenie, częstość istotnych klinicznie zaostrzeń, w tym ciężkich)	Dane z metaanalizy wyników badań z przeglądu systematycznego	Dane z badania INNOVATE	W analizie wrażliwości uwzględniono dane z badania INNOVATE (badanie RCT, zaslepione, uwzględniono wyniki dotyczące ciężkich zaostrzeń)
Umieralność z powodu astmy	Zależna od wieku, (2,478%) Watson 2007	3,108%	W analizie wrażliwości przetestowano odszetek umieralności z powodu astmy uwzględniany w analizie ekonomicznej dla omalizumabu składanej w 2012 roku. Odszetek ten wyznaczono w oparciu o wyniki badania Lowhagen 1997
Użyteczności			
Użyteczność stanu bez zaostrzeń	Dane z badania INNOVATE mapowane do EQ-5D	Dane z badania obserwacyjnego PERSIST	W analizie wrażliwości przetestowano dane o użytecznościach z największego odnalezionego w ramach przeglądu badania obserwacyjnego.
Koszty			
Koszty leczenia farmakologicznego	Sumaryczny roczny koszt leczenia: P. NFZ: 3 020,50 zł P. wspólna: 3 819,99 zł	Sumaryczny roczny koszt leczenia: P. NFZ: 2 718,45 zł P. wspólna: 3 437,99 zł	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).
		Sumaryczny roczny koszt	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
		leczenia: P. NFZ: 3 322,55 zł P. wspólna: 4 201,99 zł	
Dane			
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów 3,5% dla efektów	- 5% dla kosztów i efektów - 0% dla kosztów i efektów - 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Uwzględnianie możliwości powrotu do programu	brak	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie). Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie).	
Uwzględnianie utrzymywania się efektu leczenia OMA po zakończeniu terapii	brak	Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (Noyy 2007**).	

*p. NFZ – perspektywa NFZ; p. wspólna – perspektywa wspólna;

Tab. 43

Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
Populacja			
Wiek wyjściowy w modelu	10 lat	9 lat 11 lat	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).
Odsetek mężczyzn	67,4%	60,7% 74,1% 40 lat	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).
Dane kliniczne			

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
Umieralność z powodu astmy	Zależna od wieku, Watson 2007	0,4%	W analizie wrażliwości przetestowano odcinek umieralności z powodu astmy uwzględniany w odnalezionych w ramach przeglądu analizach ekonomicznych. Odsetek ten wyznaczono w oparciu o wyniki badania de Vries 2010.
Użyte czności			
Użyte czność stanu bez zaostżeń	Dane z badania INNOVATE; mapowane do EQ-5D, dla dzieci przyjęto zmianę użyte czności u odpowiadających na leczenie jak dla dorosłych	Dane z badania obserwacyjnego PERSIST	W analizie wrażliwości przetestowano dane o użyte cznościach z największego odnalezionego w ramach przeglądu badania obserwacyjnego.
Koszty			
Koszty leczenia farmakologicznego w terapii standardowej	Sumaryczny roczny koszt leczenia: P. NFZ: 2 690,64 zł P. wspólna: 3 438,93 zł	Sumaryczny roczny koszt leczenia: P. NFZ: 2 421,58 zł P. wspólna: 3 095,04 zł	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).
		Sumaryczny roczny koszt leczenia: P. NFZ: 2 959,70 zł P. wspólna: 3 782,82 zł	Założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru (zmiana o 10%).
Inne			
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów 3,5% dla efektów	- 5% dla kosztów i efektów - 0% dla kosztów i efektów - 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Uwzględnianie możliwości powrotu	brak	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie).	

Zmieniany parametr/zakożenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
do programu		Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie).	
Uwzględnianie utrzymywania się efektu leczenia OMA po zakończeniu terapii	brak	Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (Noyy 2007**)	

*p. NFZ – perspektywa NFZ; p. wspólna – perspektywa wspólna;

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego zestawiono w Tab. 44 (wyniki dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat) oraz w Tab. 45 (wyniki dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat).

W Tab. 46 zamieszczono oszacowania progowej ceny zbytu netto opakowań oceniane w kontekście obu populacji.

Tab. 44
Wyniki scenariusza podstawowego dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

	Omalizumab + Terapia standardowa	Terapia standardowa	Różnica
Perspektywa NFZ			
QALY	15,843	15,576	0,267
LYC*	55,573	55,480	0,093
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Perspektywa wspólna			
QALY	15,843	15,576	0,267
LYC*	55,573	55,480	0,093
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

*niezdyskontowane

Tab. 45
Wyniki scenariusza podstawowego dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

	Omalizumab + Terapia standardowa	Terapia standardowa	Różnica
Perspektywa NFZ			
QALY	10,689	10,238	0,451
LYC*	26,377	25,782	0,595
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Perspektywa wspólna			
QALY	10,689	10,238	0,451
LYC*	26,377	25,782	0,595
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

*niezdyskontowane

Tab. 46
Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego w obu populacjach.

	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
Populacja dzieci w wieku 6-11 lat		

	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
Xolair® opak. 150 mg (cena netto)		
Populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat		
Xolair® opak. 150 mg (cena netto)		

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat przedstawiono w tabelach odpowiednio: Tab. 49 (perspektywa NFZ) oraz Tab. 50 (perspektywa wspólna). Dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 51 (perspektywa NFZ) oraz w Tab. 52 (perspektywa wspólna). Porównanie wyników analizy wrażliwości z wynikami scenariusza podstawowego zawierają Tab. 47 (populacja dzieci w wieku 6-11 lat) oraz Tab. 48 (populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat).

W populacji dzieci w wieku 6-11 lat stwierdzono duży wpływ na wyniki zmiany stóp dyskontowych, co wynika z korzyści ze stosowania omalizumabu występujących w horyzoncie dożywotnim. Ponadto istotny wpływ miało wprowadzenie możliwości ponownego leczenia w programie lekowym, zarówno w okresie po 1 roku od zakończenia leczenia, jak i w przedziale od 6 miesięcy do 3 lat od zakończenia leczenia. Zauważono także zależność wyników od czasu trwania leczenia. Zaobserwowano, że zmiana w programie lekowym umożliwiająca leczenie chorych przez maksymalnie 3 lata, a nie jak do tej pory przez 2 lata, wpływa na zwiększenie efektywności kosztowej omalizumabu. Znaczący wpływ na wyniki analizy odnotowano też w przypadku parametru użyteczności oraz zwiększonego odsetka śmiertelności w astmie w tej grupie wiekowej.

W populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat również duży wpływ na wyniki miały zmiany stóp dyskontowych. Również istotny wpływ miało wprowadzenie możliwości ponownego leczenia w programie lekowym, która powodowała spadek efektywności kosztowej oraz wariant analizy z utrzymywaniem efektu leczenia po przerwaniu terapii omalizumabem, który podobnie jak w populacji dzieci w wieku 6-11 lat wpływał na zwiększenie efektywności kosztowej terapii. Nieco większy niż w populacji dzieci odnotowany także wpływ zwiększenia odsetka śmiertelności w astmie. Mniejsze znaczenie z kolei niż w populacji dzieci ma wprowadzenie użyteczności z badania obserwacyjnego.

Tab. 47
Porównanie wartości ICUR analiz wrażliwości ze scenariuszem podstawowym dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana względem scenariusza podstawowego*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Wiek wyjściowy: 9 lat	5,22%	5,21%
Wiek wyjściowy: 11 lat	-4,63%	-4,62%
Odsetek mężczyzn: 60,7%	-0,02%	-0,02%
Odsetek mężczyzn: 74,1%	0,02%	0,02%
Umieralność z powodu astmy: 0,4%	-7,64%	-7,62%

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana względem scenariusza podstawowego*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Użyteczność z badania obserwacyjnego PERSIST	-22,69%	-22,69%
Koszt leczenia farmakologicznego w terapii standardowej: 2 421,58 zł (p. NFZ)/ 3 095,04 zł (p. wspólna)	0,00%	0,00%
Koszt leczenia farmakologicznego w terapii standardowej: 2 959,70 zł (p. NFZ)/ 3 782,82 zł (p. wspólna)	0,00%	0,00%
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i efektów	4,37%	4,37%
Stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i efektów	-9,28%	-9,24%
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	-15,54%	-15,54%
Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie).	13,53%	13,53%
Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie).	14,98%	14,98%
Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (Nopp 2007**)	-5,01%	-5,00%

* kolorem zielonym oznaczono zmniejszenie wartości ICUR, natomiast kolorem czerwonym zwiększenie wartości ICUR względem scenariusza podstawowego

Tab. 48

Porównanie wartości ICUR analiz wrażliwości ze scenariuszem podstawowym dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana względem scenariusza podstawowego*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Wiek wyjściowy: 39 lat	-3,64%	-3,63%
Wiek wyjściowy: 59 lat	10,05%	10,02%
Odsetek mężczyzn: 30,1%	-0,17%	-0,17%
Odsetek mężczyzn: 36,7%	0,17%	0,17%
Umieralność z powodu astmy: 3,108%	-8,69%	-8,66%
Użyteczność z badania obserwacyjnego PERSIST	-11,40%	-11,40%
Koszt leczenia farmakologicznego w terapii standardowej: 2 718,45 zł (p. NFZ)/ 3 437,99 zł (p. wspólna)	1,99%	2,52%
Koszt leczenia farmakologicznego w terapii standardowej: 3 322,55 zł (p. NFZ)/ 4 201,99 zł (p. wspólna)	-1,99%	-2,52%
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i efektów	10,8%	10,8%
Stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i efektów	-22,18%	-22,05%
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	-28,10%	-28,10%
Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie).	7,34%	7,34%
Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie).	8,12%	8,12%
Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (Nopp 2007**)	-9,87%	-9,83%

*kolorem zielonym oznaczono zmniejszenie wartości ICUR, natomiast kolorem czerwonym zwiększenie wartości ICUR względem scenariusza podstawowego

Tab. 49

Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat : perspektywa NFZ.

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana względem scenariusza podstawowego*
Wiek wyjściowy: 6-11 lat	-3,64%
Wiek wyjściowy: 59 lat	10,05%
Odsetek mężczyzn: 30,1%	-0,17%
Odsetek mężczyzn: 36,7%	0,17%
Umieralność z powodu astmy: 3,108%	-8,69%
Użyteczność z badania obserwacyjnego PERSIST	-11,40%
Koszt leczenia farmakologicznego w terapii standardowej: 2 718,45 zł (p. NFZ)/ 3 437,99 zł (p. wspólna)	1,99%
Koszt leczenia farmakologicznego w terapii standardowej: 3 322,55 zł (p. NFZ)/ 4 201,99 zł (p. wspólna)	-1,99%
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i efektów	10,8%
Stopa dyskontowa: 0% dla kosztów i efektów	-22,18%
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	-28,10%
Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie).	7,34%
Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie).	8,12%
Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (Nopp 2007**)	-9,87%

Tab. 50
Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat : perspektywa wspólna.

4 OGRANICZENIA

Ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki analizy jest śmiertelność z powodu astmy w ciężkich zaostrzeniach. Dlatego też istotnym ograniczeniem analizy jest brak specyficznych danych o śmiertelności w astmie, związanej z ciężkimi zaostrzeniami. Raportowane dane o śmiertelności dotyczą bowiem ryzyka zgonów u pacjentów hospitalizowanych, a można zakładać, że przy ciężkich zaostrzeniach astmy śmiertelność przedszpitalna również może być wysoka. W związku z tym uwzględnione w analizie dane o śmiertelności w astmie związane z hospitalizacją chorych można uznać na wariant konserwatywny. Zagadnienie to dotyczy zarówno rozważanej populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat, jak i dzieci w wieku 6-11 lat.

Inny istotny czynnik mający wpływ na wyniki analizy to wartości użyteczności stanu zdrowia, szczególnie stanu bez zaostrzeń. Ograniczenie analizy wynika z braku osobnych danych o wartościach użyteczności stanów zdrowia w populacji dzieci w wieku 6-11 lat. Przyjęto założenie o uwzględnieniu dowiedzionej skuteczności leczenia omalizumabem wśród dzieci poprzez przyjęcie wartości użyteczności w tej populacji takich, jak brano pod uwagę w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

Ograniczeniem analizy jest także konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badań randomizowanych. Jest to ograniczenie występujące w większości analiz ekonomicznych wykonywanych w horyzoncie dożywotnym. Ekstrapolacja dotyczy jednak tylko czasu trwania leczenia i wynika z faktu ograniczonego okresu obserwacji w badaniach klinicznych (maksymalnie 52 tyg. w badaniach). Po zaprzestaniu leczenia w analizie przyjęto założenie o wynikach skuteczności jak dla terapii standardowej.

5 DYSKUSJA

5.1 Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Jest to kohortowy model Markowa. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia: stan bez zaostrzeń astmy (przy leczeniu omalizumabem i terapią standardową oraz przy leczeniu wyłącznie terapią standardową), stan istotnego klinicznie umiarkowanego zaostrzenia, stan istotnego klinicznie ciężkiego zaostrzenia oraz stany pochtaniające: zgon z powodu zaostrzenia astmy oraz zgon z przyczyn innych niż astma.

Koszty i efekty zdrowotne szacowano w horyzoncie dożywotnim ze względu na przewlekły charakter schorzenia oraz efekty zdrowotne, które ujawniają się w trakcie trwania całego życia. Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjenta i płatnika).

Terapię omalizumabem stosowanym wraz z terapią standardową porównano ze stosowaniem wyłącznie terapii standardowej, w której skład wchodziły następujące grupy leków: wziewne kortykosteroidy (ICS), długodziałający antagoniści receptorów β_2 (LABA), leki modyfikujące leukotrieny, kortykosteroidy systemowe (OCS), krótko działający antagoniści receptorów β_2 (SABA), krótko działające leki antycholinergiczne.

Populację rozważaną w analizie stanowią chorzy powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową. Ze względu na fakt, że omalizumab jest już refundowany w ramach programu lekowego u pacjentów powyżej 12 roku życia zdecydowano się przedstawić wyniki analizy uwzględniając oddzielnie dane dla obu tych populacji. Ponadto w ramach aktualizacji programu lekowego omalizumab może być stosowany przez maksymalnie 3, a nie jak do tej pory przez 2 lata terapii, zatem zasadne jest przeprowadzenie ponownej analizy dla populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. Wynik analizy wrażliwości wskazał również, że parametr czasu leczenia istotnie wpływa na zmiany ICUR.

Podstawowy wariant analizy dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat opiera się na wynikach skuteczności klinicznej z wyróżnionej populacji z ciężką astmą w badaniu IA-05 EU i w szczególności dotyczy redukcji częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy. Podobnie w populacji dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż., w tym przypadku jednak posłużono się wynikami metaanalizy badań, które uznano za bardziej wiarygodne od wyników pojedynczego badania.

W modelu założono również możliwość powrotu pacjenta do programu oraz wariant uwzględniający utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu terapii omalizumabem. Ze względu jednak na fakt, że oszacowanie odsetka ponownie leczonych obarczone jest dużą niepewnością, a dane o utrzymywaniu się skuteczności leku nie są

jednoznaczne, w stosunku do wnioskowanej populacji zdecydowano się rozważyć oba warianty jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Parametr modelu w odniesieniu do obu rozważanych populacji, który istotnie wpływa na wyniki analizy związany jest z oszacowaniem śmiertelności w ciężkim zaostrzeniu astmy. Dostępne dane wskazują na odsetki umieralności związane z astmą ogólnie i na ogół dotyczą chorych hospitalizowanych. Trudny do jednoznacznego wskazania jest odsetek związany ze śmiertelnością w ciężkich zaostrzeniach astmy, uwzględniający także śmiertelność przedszpitalną. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć dane o śmiertelności, uwzględniające grupę wiekową pacjentów hospitalizowanych w ramach ciężkiego stanu astmatycznego (ICD J46) za badaniem *Watson 2007*. Można jednak twierdzić, że oszacowanie to z uwagi na uwzględnienie jedynie populacji hospitalizowanych jest wariantem konserwatywnym.

W niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania INNOVATE i publikacji *Lloyd 2007*. Użyteczności stanów lekkich/umiarkowanych zaostrzeń oraz zaostrzeń ciężkich astmy przyjęto wg danych badania *Lloyd 2007* z uwzględnieniem definicji zaostrzeń związanych ze zwiększonym dawkowaniem doustnych kortykosteroidów (zaostrzenia lekkie/umiarkowane) oraz hospitalizacją (zaostrzenia ciężkie). Dla populacji dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż użyteczności stanu bez zaostrzeń przyjęto za wynikami badania INNOVATE z odpowiednim przekształceniem do wartości użyteczności. W badaniu IA-05 EU jako śc życia oceniono za pomocą kwestionariusza PAQLQ (wariant kwestionariusza AQLQ dla pacjentów pediatrycznych). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wyniku porównania terapii omalizumabem i grupą kontrolną. Wydaje się jednak, że nie uwzględnienie w tym aspekcie skuteczności leczenia omalizumabem, potwierdzonej w badaniu, może w sposób sztuczny zaburzyć wyniki efektywności kosztowej. Ponadto należałoby rozważyć zasadność oceny jakości życia wśród populacji dzieci, uwzględniając istotne ryzyko losowości wyników w tej grupie wiekowej. Mając na uwadze powyższe zdecydowano się przyjąć założenie o wynikach użyteczności stanów bez zaostrzeń w populacji dzieci w wieku 6-11 lat jako tożsame z wynikami użyteczności dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.

W analizie nie uwzględniono także kosztów działań niepożądanych, z uwagi na fakt braku istotnych różnic między grupami w badaniu w częstości występowania działań niepożądanych. Założono, że koszty działań niepożądanych nie będą w tym przypadku stanowiły kosztów różniących między porównywanymi grupami.

5.2 Wyniki

W dożywotnym horyzoncie analizy stosowanie omalizumabu wraz z terapią standardową wiąże się z uzyskaniem dodatkowych 0,267 QALY (populacja dzieci w wieku 6-11 lat) oraz 0,451 QALY w populacji dorosłych i dzieci w porównaniu z leczeniem wyłącznie terapią standardową.

W analizie populacji dzieci w wieku 6-11 lat wartość ICUR względem terapii standardowej z perspektywy NFZ wyniosła [REDACTED], natomiast w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat [REDACTED], tym samym w obu przypadkach przekroczyła próg efektywności kosztowej określony ustawą. Wysoka wartość ICUR jest wynikiem dużych kosztów omalizumabu w porównaniu z kosztami leków stosowanych w ramach standardowej terapii. Na różnice w wartościach wyników ICUR dla obu rozważanych populacji ma wpływ przede wszystkim parametr modelu związany ze śmiertelnością z powodu astmy, istotnie różny w populacji dorosłych i dzieci.

5.3 Wyniki innych analiz

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla omalizumabu odnaleziono 11 publikacji. Wśród nich było 6 analiz ekonomicznych z zastosowaniem modelu Markova, zaś pozostałe odnalezione analizy to badania kosztowe typu pre/post. Należy zaznaczyć, że do przeglądu kwalifikowano badania opublikowane w trakcie 5 ostatnich lat, z uwagi na chęć uwzględnienia jedynie najbardziej aktualnych wyników.

Wśród odnalezionych analiz oceniających wyniki dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat w 3 badaniach (Wielka Brytania) zastosowano model Markova, analogiczny do modelu zastosowanego w niniejszej analizie. Wyniki inkrementalnego zysku QALY dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat wyniosły: 0,61 (Walker 2011⁴⁵), 0,67 (Norman 2013³⁰). Wskaźnik efektywności kosztowej ICUR był z kolei równy: £ 91 169/QALY (Walker 2011), £ 78 009/QALY (Norman 2013³⁰), £ 53 348/QALY (Faria 2014⁴⁶). Różnicę w ocenie QALY pomiędzy opisanymi analizami a niniejszym raportem mogą wynikać przede wszystkim z przyjętego czasu leczenia (10 lat vs. 3 lata), uwzględnianych danych o użytecznościach stanów bez zaostrzeń (EXALT vs. INNOVATE) oraz danych o śmiertelności z powodu astmy (de Vries 2010 vs. Watson 2007).

Pozostałe odnalezione w ramach przeglądu analizy ekonomiczne dotyczyły oceny efektywności kosztowej w populacji dorosłych chorych. Wśród nich 5 badań (UK, Japonia, USA, Holandia) uwzględniło zastosowanie modelu Markova (Campbell 2010²⁷, Faria 2014⁴⁶, Morishima 2013⁴⁷, Norman 2013³⁰, Van Nooten 2013³¹). Różnice w uzyskiwanych wynikach związane były z zastosowaniem różnych parametrów modeli, w szczególności dotyczących czasu leczenia, perspektywy analizy, wartości użyteczności oraz parametru związanego ze śmiertelnością w astmie. Wyniki QALY różniły się w zakresie od 0,1 (Morishima 2013⁴⁷) do 1,46 (Van Nooten 2013³¹).

6 WNIOSKI

Omalizumab stosowany wraz z terapią standardową pozwala na uzyskanie dodatkowych QALY w porównaniu z leczeniem wyłącznie terapią standardową. Jest lekiem o udowodnionej skuteczności związanej z redukcją częstości istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich) oraz poprawiający jakość życia pacjentów. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania omalizumabu i terapii standardowej z leczeniem wyłącznie terapią standardową przekroczyła wartość progu efektywności kosztów określonego ustawą refundacyjną, jednak niniejsza analiza nie uwzględniła spodziewanej redukcji kosztów społecznych związanej z leczeniem omalizumabem.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania omalizumabu w leczeniu ciężkiej, alergicznej astmy:

- MEDLINE (PubMed); do 08.12.2015,
- EMBASE (embase.com); do 08.12.2015,
- Cochrane Library; do 08.12.2015.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (E.K.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 53, Tab. 54, Tab. 55). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., E.K.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	chorzy z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną
<i>Rodzaj interwencji:</i>	omalizumab
<i>Porównanie:</i>	standardowa terapia
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 53
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 8.12.2015.

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2580
2	*Quality of Life*[Mesh]	129864
3	*Value of Life*[Mesh]	5460
4	*Quality-Adjusted Life Years*[Mesh]	7755
5	*Models, Economic*[Mesh]	11065
6	*Markov Chains*[Mesh]	10628
7	*Monte Carlo Method*[Mesh]	21484
8	*Decision Trees*[Mesh]	9219
9	economic*[tw]	532136
10	cost*[tw]	498199
11	costing*[tw]	3244
12	costly [tw]	24273
13	costed [tw]	238
14	price*[tw]	26230
15	pricing*[tw]	3607
16	pharmacoeconomic*[tw]	3120
17	*quality of life* [tw]	219232
18	qol*[tw]	24227
19	hrqol*[tw]	9527
20	*Quality adjusted life year** [tw]	3271
21	qaly*[tw]	6345
22	cha [tw]	25237
23	cea [tw]	18348
24	cua [tw]	922
25	utilit*[tw]	140284
26	markov*[tw]	19592
27	*monte carlo* [tw]	41783
28	*decision tree* [tw]	4181
29	*decision model* [tw]	1263
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #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)	1264882
31	*omalizumab* [Supplementary Concept]	911
32	xolair	1364
33	(#31 or #32)	1364
34	(#30 and #33)	327
35	asthma [tiab]	119946
36	*asthma*[Mesh]	109287
37	#35 or #36	144685
38	(#37 and #34) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 5 years	113

Tab. 54

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 8.12.2015.

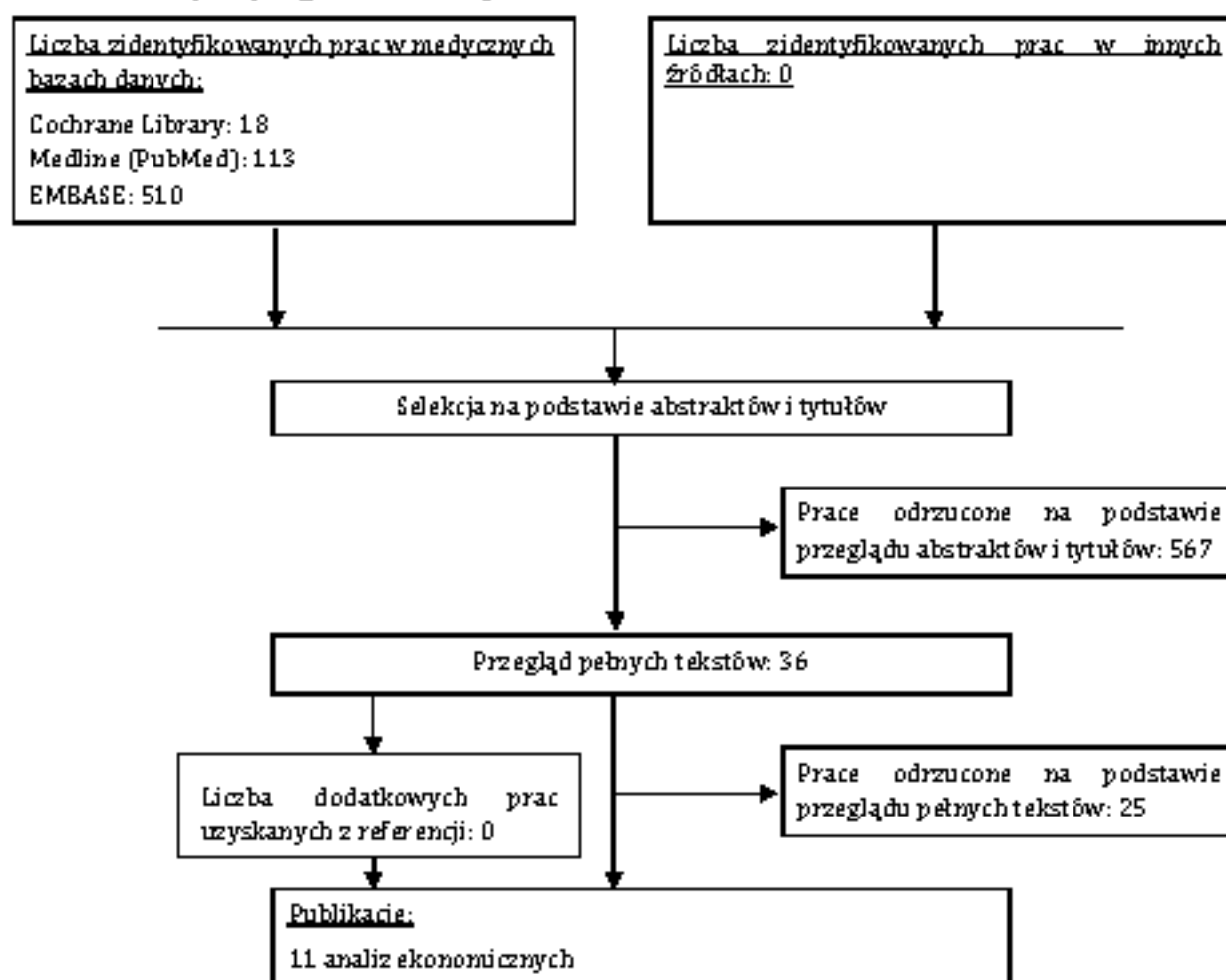
1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	446900
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	315057
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	171
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	14593
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	6080
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	165698
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	417494
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	28034
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5862
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	41884
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3178
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	214449
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	12737
14	quality:ab,ti AND adjuste d:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	13757
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	10562
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	9325
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	21808
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	682
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	157199
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	14840
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	22995
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	75583
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #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	1313558
24	omalizumab:ab,ti AND [embase]/lim	2224
25	xolair:ab,ti AND [embase]/lim	199
26	'omalizumab'/exp OR 'omalizumab' AND [embase]/lim	4527
27	#24 OR #25 OR #26	4527
28	#23 AND #27	1386
29	'asthma':ab,ti	165683
30	#28 AND #29	851
31	#28 AND #29 AND [2010-2016]/py	510

Tab. 55

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, na dzień 8.12.2015.

1	omalizumab:ti,ab,kw	417
2	xolair:ti,ab,kw	47
3	#1 or #2	422
4	asthma:ti,ab,kw	22910
5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9473
6	#4 or #5	22917
7	#3 and #6	322
8	#7 Publication Year from 2010	137
9	#8 in Cochrane Reviews	2
10	#8 in Other Reviews	3
11	#8 in Economic Evaluations	10
12	#8 in Technology Assessments	3

Ryc. 2
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



7.2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z ciężką astmą występujących w modelu ekonomicznym:

- MEDLINE (PubMed): do 14.12.2015 (Tab. 56)
- Cochrane: do 14.12.2015 (Tab. 57)

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.).

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.M., D.G.). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim. Odrzucono publikacje bez abstraktów.

W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w formie pozwalającej na wprowadzenie do modelu. Dopuszczono kwalifikację publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe było wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie PRISMA (Ryc. 3). Publikacje włączone do analizy opisano w rozdziale 2.6.3 natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 58.

Tab. 56 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie MEDLINE na dzień 14.12.2015.

1	asthma [tiab]	119983
2	*asthma* [Mesh]	109287
3	(#1 or #2)	144722
4	EQ 5D [tw]	3967
5	EQ5D [tw]	266
6	EuroQoL [tw]	2818
7	EQ-5D-3L [tw]	178
8	Utility [tw]	136146
9	Utilities [tw]	4745
10	QALY [tw]	5190
11	Time trade-off [tw]	880
12	standard gamble [tw]	715
13	cost-effectiveness [tw]	41063

14	[[#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13]]	180614
15	[[#3 and #14]]	1351
16	omalizumab [Supplementary Concept]	911
17	omalizumab [tiab]	1205
18	xolair [tiab]	102
19	[[#16 or #17 or #18]]	1366
20	exacerbation [tw]	25596
21	severe [tw]	708108
22	uncontrolled [tw]	28992
23	[#21 or #22]	733687
24	[#19 or #20 or #23]	755346
25	[#15 and #24]	310

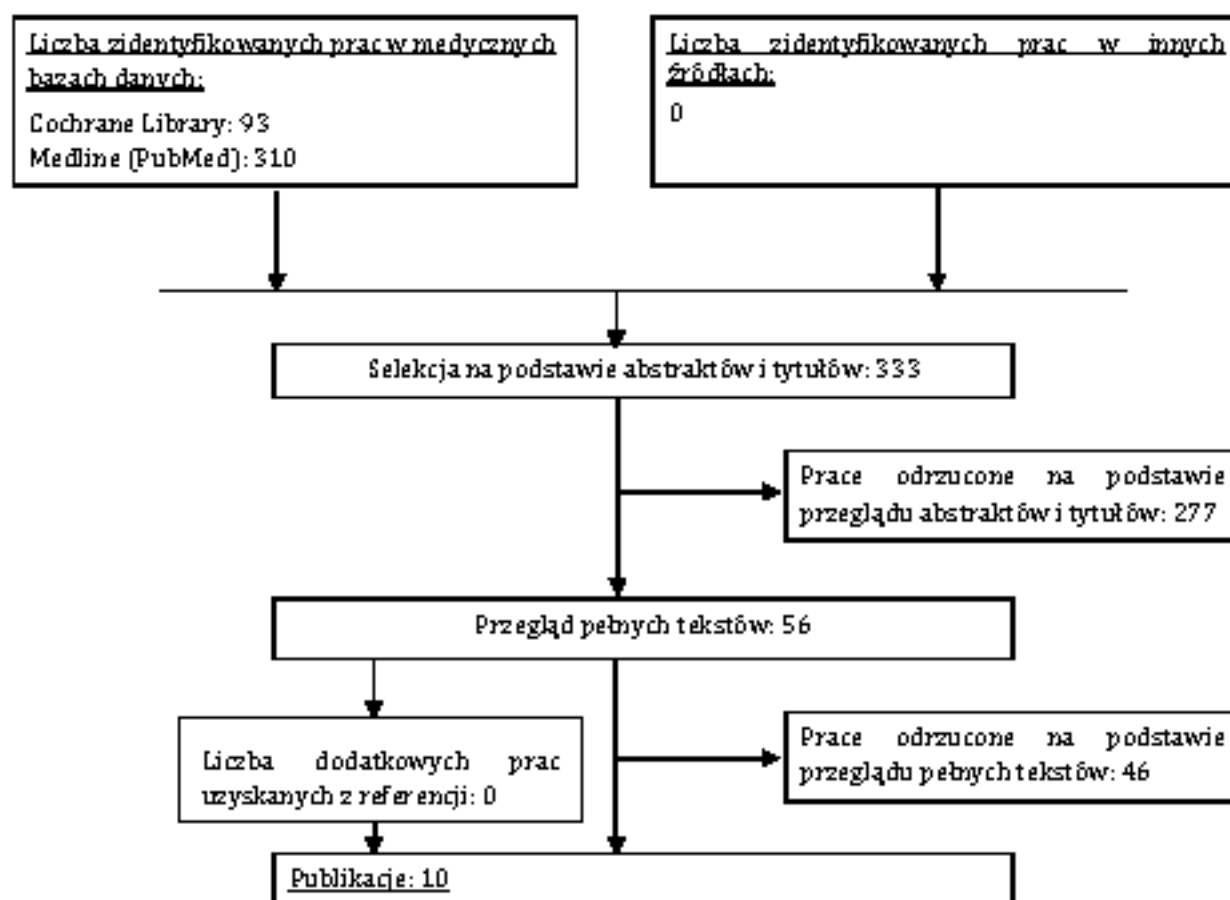
Tab. 57

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie Cochrane, na dzień 14.12.2015.

1	asthma:ti,ab,kw	22910
2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9473
3	#1 or #2	22917
4	'EQ5D':ti,ab,kw	1088
5	EQ5D:ti,ab,kw	135
6	EuroQoL:ti,ab,kw	877
7	'EQ-5D-3L':ti,ab,kw	22
8	Utility:ti,ab,kw	6877
9	Utilities:ti,ab,kw	423
10	QALY:ti,ab,kw	902
11	'Time trade-off':ti,ab,kw	161
12	'standard gamble':ti,ab,kw	91
13	'cost-effectiveness':ti,ab,kw	15818
14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	23227
15	#3 and #14	419
16	omalizumab:ti,ab,kw	417
17	xolair:ti,ab,kw	47
18	#16 or #17	422
19	severe:ti,ab,kw	47924
20	uncontrolled:ti,ab,kw	2939
21	#19 or #20	50458
22	exacerbation:ti,ab,kw	4424
23	#18 or #21 or #22	54053
24	#15 and #23	93
25	#24 in Cochrane reviews	4
26	#24 in Technology Assessments	1
27	#24 in Economic Evaluations	14
28	#24 in Trials	74

Ryc. 3

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA).



Tab. 5B

Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów w ramach przeglądu użyteczności.





Kod publikacji	Przyczyna odrzucenia
Aburuz 2007 ⁴⁸	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Allegra 2012 ⁴⁹	Inna definicja stanów zdrowia, brak informacji o ciężkości astmy
Brightling 2015 ⁵⁰	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Burch 2012 ⁵¹	Wtórna publikacja opisująca analizę złożoną do NICE
Burnstrom 2011 ⁵²	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Campdeil 2008 ⁵³	Inna definicja stanów zdrowia w zależności od stopnia kontroli astmy
Campdeil 2014 ⁵⁴	Wartości różnicy użyteczności pomiędzy omą a standardową terapią z różnych źródeł
Cangelosi 2015 ⁵⁵	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Carroll 2009 ⁵⁶	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Chen 2007 ⁵⁷	Użyteczności w zależności od stopnia zgłaszania problemów
ChenW 2015 ⁵⁸	Inna definicja stanów zdrowia w zależności od stopnia kontroli astmy
Chiou 2005 ⁵⁹	Inna definicja stanów zdrowia w zależności od stopnia kontroli astmy, specyficzny kwestionariusz
Doull 2007 ⁶⁰	Inna definicja stanów zdrowia w zależności od stopnia kontroli astmy
Doez 2013 ⁶¹	Inna definicja stanów zdrowia w zależności od kontroli astmy, pacjenci z astmą bez

	względnie na jej ciężkość
Einarson 2015a ⁶²	Przeгляд.
Ferreira 2010 ⁶³	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Flood 2006 ⁶⁴	Inna definicja stanów zdrowia w zależności od ciężkości astmy
Gerald 2010 ⁶⁵	Wartości przeszacowane na podstawie odrzuconej publikacji Chiou 2005, w podziale na inne stany zdrowia.
Gerzeli 2012 ⁶⁶	Publikacja wtórna. Autorzy dopasowywali użyteczności z publikacji pierwotnej o innej definicji stanu zdrowia do inaczej zdefiniowanego stanu zdrowia w analizie.
Honkoop 2015 ⁶⁷	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Ismaila 2014 ⁶⁸	Inne definicje stanów zdrowia
Jones 2009 ⁶⁹	Opis analizy złożonej do NICE
Kohen 2007 ⁷⁰	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Lloyd 2008 ⁷¹	Inne definicje stanów zdrowia
Marchetti 2004 ⁷²	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Mitchell 2015 ⁷³	Inne definicje stanów zdrowia
Mo 2004 ⁷⁴	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Oba 2004 ⁷⁵	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Petrou 2014 ⁷⁶	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Pickard 2008 ⁷⁷	Publikacja wtórna
Powell 2013 ⁷⁸	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Price 2009 ⁷⁹	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Price 2013 ⁸⁰	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Price 2014 ⁸¹	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Smith 2005 ⁸²	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Steuten 2007 ⁸³	Tylko niewielki odsetek pacjentów z ciężką astmą
Sullivan 2008 ⁸⁴	Inne definicje stanów zdrowia
Sullivan 2013 ⁸⁵	Praca poglądowa
Szende 2004 ⁸⁶	Inne definicje stanów zdrowia
Szende 2009 ⁸⁷	Inne definicje stanów zdrowia
Terzano 2012 ⁸⁸	Inne definicje stanów zdrowia
Walker 2011 ⁸⁹	Opis analizy złożonej do NICE
Wilson 2014 ⁹⁰	Publikacja wtórna. Wartości z badania Lloyd 2007
Wu 2007 ⁹¹	Wartości użyteczności oparte na założeniach. Niska wiarygodność.
Zafari 2014 ⁹²	Brak wartości użyteczności dla stanów z modelu
Zein 2015 ⁹³	Publikacja wtórna. Wartości z innych publikacji

7.3 Zestawienie tabelaryczne wszystkich wartości wejściowych do modelu

Tab. 59

Zestawienie tabelaryczne wartości wejściowych do modelu dla scenariusza podstawowego.

Opis parametru/założenia	Populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat	Źródło danych	Populacja dzieci w wieku 6-11 lat	Źródło danych
Populacja				
Wiek wyjściowy w modelu	46 lat	Średni wiek z 7 badań z przeglądu	10 lat	Średnia z 2 badań z przeglądu dla dzieci
Odsetek mężczyzn	33,4%	INNOVATE	67,4%	IA-05 EU
Horyzont analizy	54 lat (dożywotni)	-	90 lat (dożywotni)	-
Dane kliniczne				
Odpowiedź na leczenie wg GETE	69,3%	Średnia z 4 badań (ocena badacza)	74,2%	IA-05 EU
Ryzyko wystąpienia zaostrzenia (na pacjenta w horyzoncie rocznym) Terapia standardowa (ciężkie)	1,33 (48,4%)	Metaanaliza badań z przeglądu		IA-05 EU
Ryzyko względne występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w horyzoncie rocznym Leczeni OMA, do 16 tyg. (ciężkie)	RR=0,68 (39,5%)	Metaanaliza badań z przeglądu		IA-05 EU
Ryzyko względne występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w horyzoncie rocznym Odpowiadający na leczenie OMA (ciężkie)	RR=0,371 (35,0%)	Metaanaliza badań z przeglądu		IA-05 EU
Ryzyko względne występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w horyzoncie	RR=1 (48,4%)	Metaanaliza badań z przeglądu		IA-05 EU

rocznym				
Nie odpowiadający na leczenie OMA (ciężkie)				
Umieralność z powodu astmy	stały 2,478%	Watson 2007	zależny od wieku: 0,097% 0,319% 0,383% 2,478%	Watson 2007
Użyteczności				
Stan bez zastrzeżeń				
terapia standardowa	0,669	INNOVATE	0,669	IA-05 EU
odpowiadający na leczenie OMA+BSC	0,779	INNOVATE	0,669	IA-05 EU
nie odpowiadający na leczenie OMA+BSC	0,669	INNOVATE	0,669	IA-05 EU
Zastrzeżenia lekkie/umiarkowane	0,572	Lloyd 2007	0,572	Lloyd 2007
Zastrzeżenia ciężkie	0,326	Lloyd 2007	0,326	Lloyd 2007
Koszty				
Koszt za 1 mg substancji	10,395 zł	Obwieszczenie MZ	10,395 zł	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie	-	INNOVATE	-	IA-05 EU
Koszt podania leku (hospitalizacja w trybie jednodniowym, 9 pkt)	468 zł	Dane NFZ	468 zł	Dane NFZ
Odsetki leczonych poszczególnymi grupami leków w BSC		INNOVATE		IA-05 EU
Średnie koszty dawki dziennej dla poszczególnych grup leków (p. wspólna/p. NFZ)	-	Dane NFZ, Obwieszczenie MZ	-	Dane NFZ, Obwieszczenie MZ
Koszt diagnostyki w PL (ryczałt roczny, 18,21 pkt)	946,92 zł	Dane NFZ	946,92 zł	Dane NFZ
Koszt monitorowania w PL (porada ambulatoryjna, 2 pkt)	104 zł	Dane NFZ	104 zł	Dane NFZ

Koszt leczenia lekli ch/umiarkowanych zaostreŝ	335,16 zł	(badanie COAX)	335,16 zł	(badanie COAX)
Koszt leczenia cięŝkich zaostreŝ (z danych JGP, struktura wiekowa)	2 452,48 zł	Dane NFZ	2 237,43 zł	Dane NFZ
Roczny koszt porad w terapii standardowej	192,60 zł	Dane NFZ	194,88 zł	Dane NFZ
Koszt kwalifikacji do programu	325,00 zł	Dane NFZ	325,00 zł	Dane NFZ
Inne				
Dyskontowanie	5% dla kosztów 3,5% dla efektów	-	5% dla kosztów 3,5% dla efektów	-
Czas trwania leczenia	3 lata	PL	3 lata	PL
Uwzględnienie możliwości powrotu do programu	brak	PL	brak	PL
Uwzględnienie utrzymywania się efektu leczenia OMA po zakończeniu terapii	brak	PL	brak	PL

7.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 60

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)⁴

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane z obwieszczenia MZ z 28.10.2015
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 5.3, aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną [...]; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania [...] powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
§ 5.8 Jeżeli wartości [...] obejmują oszacowania użyteczności stanów z drzewia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów z drzewia [...].	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.9
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania [...] uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności [...] zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.3
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szeregowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

SPIS TABEL

Tab 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO	11
Tab 2 Zestawienie danych dotyczących średniego wieku w populacji chorych leczonych omalizumabem w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (populacja dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat).....	15
Tab 3 Zestawienie danych dotyczących średniego wieku w populacji chorych leczonych omalizumabem w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (populacja dzieci w wieku 6-11 lat).....	16
Tab 4 Zestawienie danych o odsetkach pacjentów odpowiadających na leczenie wg oceny badacza, zgodnie z danymi z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	17
Tab 5 Odpowiedź na leczenie omalizumabem w populacji dzieci (6-11 lat).....	17
Tab 6 Zestawienie wyniku metaanalizy dla oznaczenia ryzyka częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat leczonej wyłącznie terapią standardową	19
Tab 7 Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej terapią standardową na podstawie wyników badań EXALT oraz INNOVATE.....	19
Tab 8 Zestawienie wyniku metaanalizy dla oznaczenia ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat leczonej omalizumabem oraz terapią standardową	20
Tab 9 Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem oraz terapią standardową na podstawie wyników badań EXALT oraz INNOVATE.....	20
Tab 10 Oszacowanie ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich) w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania INNOVATE.....	21
Tab 11 Oszacowanie ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (w tym ciężkich) w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat u pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie na podstawie wyników badania ETOPA.....	22
Tab 12 Wynik metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia istotnego klinicznie zaostrzenia astmy w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie.....	22

Tab 13 Zestawienie wyników z badania IA-05 EU dla oznaczenia ryzyka częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dzieci w wieku 6-11 lat leczonej wyłącznie terapią standardową	23
Tab 14 Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej terapią standardową na podstawie wyników badania IA-05 EU.....	23
Tab 15 Zestawienie wyników badania IA-05 EU dla oznaczenia ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dzieci w wieku 6-11 lat leczonej omalizumabem oraz terapią standardową.....	24
Tab 16 Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem i terapią standardową na podstawie wyników badania <i>Kulus 2010</i>	24
Tab 17 Zestawienie wyników badania IA-05 EU dla oznaczenia ryzyka względnego występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w populacji dzieci w wieku 6-11 lat leczonej omalizumabem oraz terapią standardową.....	25
Tab 18 Odsetek ciężkich zaostrzeń astmy wśród wszystkich zaostrzeń w grupie leczonej omalizumabem i terapią standardową na podstawie wyników badania IA-05 EU.....	25
Tab 19 Umieralność z powodu astmy - dane przyjęte w analizie na podstawie wyników w publikacji <i>Watson 2007</i>	26
Tab 20 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku i płci na podstawie danych GUS 2014	27
Tab 21 Źródła danych o wartościach użyteczności stanu bez zaostrzeń odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.....	31
Tab 22 Wartości użyteczności stanu bez zaostrzeń w poszczególnych grupach leczenia na podstawie badań INNOVATE oraz IA-05 EU.....	32
Tab 23 Użyteczności dla istotnych klinicznie zaostrzeń, w tym ciężkich na podstawie wyników badania <i>Lloyd 2007</i>	32
Tab 24 Koszt 1 mg omalizumabu na podstawie cen za opakowania zgodnych z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 listopada 2015 r.....	34
Tab 25 Dawkowanie omalizumabu w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat na podstawie danych z badania INNOVATE.....	35
Tab 26 Dawkowanie omalizumabu w populacji dzieci w wieku 6-11 lat na podstawie danych z badania IA-05 EU.....	35
Tab 27 Koszt jednorazowego podania leku	35
Tab 28 Odsetki leczonych poszczególnymi grupami leków optymalnej terapii standardowej na podstawie danych z badań INNOVATE oraz IA-05 EU.....	36
Tab 29 Oszacowanie dziennych dawek glikokortykosteroidów wziewnych.....	37

Tab. 30	Oszacowanie średniego kosztu dawki dziennej leków w terapii standardowej.....	37
Tab. 31	Oszacowanie rocznego kosztu leczenia farmakologicznego w terapii standardowej z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) i perspektywy NFZ w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat oraz populacji dzieci w wieku 6-11 lat.....	38
Tab. 32	Koszt diagnostyki w PL.....	39
Tab. 33	Koszt porady ambulatoryjnej w ramach PL.....	39
Tab. 34	Koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia w populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.....	40
Tab. 35	Koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia w populacji dzieci w wieku 6-11 lat.....	41
Tab. 36	Średnia waga punktu porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni alergologicznej (w tym dla dzieci) oraz poradni leczenia gruźlicy i chorób płuc (w tym dla dzieci).....	41
Tab. 37	Średni koszt porady ambulatoryjnej w poradni ambulatoryjnej oraz leczenia gruźlicy i chorób płuc (w tym dla dzieci).....	42
Tab. 38	Wycena punktu w poradni alergologicznej dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.....	42
Tab. 39	Wycena punktu w poradni alergologicznej dla dzieci dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.....	42
Tab. 40	Wycena punktu w poradni leczenia gruźlicy i chorób płuc dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.....	42
Tab. 41	Wycena punktu w poradni leczenia gruźlicy i chorób płuc dla dzieci dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.....	43
Tab. 42	Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.....	45
Tab. 43	Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.....	46
Tab. 44	Wyniki scenariusza podstawowego dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.....	49
Tab. 45	Wyniki scenariusza podstawowego dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.....	49
Tab. 46	Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego w obu populacjach...	49
Tab. 47	Porównanie wartości ICUR analiz wrażliwości ze scenariuszem podstawowym dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat.....	50
Tab. 48	Porównanie wartości ICUR analiz wrażliwości ze scenariuszem podstawowym dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat.....	51

Tab 49 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat : perspektywa NFZ.....	51
Tab 50 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci w wieku 6-11 lat : perspektywa wspólna.....	53
Tab 51 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat : perspektywa NFZ.....	54
Tab 52 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat: perspektywa wspólna.....	56
Tab 53 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 8.12.2015.....	64
Tab 54 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 8.12.2015.....	65
Tab 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, na dzień 8.12.2015.....	66
Tab 56 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie MEDLINE na dzień 14.12.2015.....	68
Tab 57 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie Cochrane, na dzień 14.12.2015.....	69
Tab 58 Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów w ramach przeglądu użyteczności.....	70
Tab 59 Zestawienie tabelaryczne wartości wejściowych do modelu dla scenariusza podstawowego.....	72
Tab 60 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	75

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu.....	15
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	67
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA).....	70

PIŚMIENNICTWO

- ¹ 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
- ² Kamińska E, Golicki D, Niewada M. Xolair® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej [gE zależnej w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2015.
- ³ Kamińska E, Golicki D, Niewada M. Xolair® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej [gE zależnej w ramach programu lekowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2015.
- ⁴ Rozporządzenie 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, wyrobów medycznych, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ⁵ AOTM AW. Xolair® (omalizumab) w leczeniu niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej. *Aestimo* 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/AW/043_AW_OT_4351_2_XOLAIR_ASTMA_2012.08.09.pdf [dostęp: 27.11.2015 r.]
- ⁶ Projekt zmian w programie lekowym „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej [gE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)” zaproponowany przez zleceńodawcę. Projekt otrzymany drogą poczty elektronicznej w dniu 22 października 2015 roku.
- ⁷ Chuchalin AG, Herbert J, Rolli M, et al. Long term safety and tolerability of omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma. Poster (P421) presented at the 15th European Respiratory Society Congress, Copenhagen, Denmark, 17-21 September 2005.
- ⁸ Chung KF, Ankerst J, Rolli M, Gao J, Reisman C. Long term asthma control with omalizumab an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma. Poster (P417) presented at the 15th European Respiratory Society Congress, Copenhagen, Denmark, 17-21 September 2005.
- ⁹ Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler TA, Fernandez VC, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current medical research and opinion* 2010;26:1285-1293
- ¹⁰ Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorokness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kerckmar CM, Khurana Hershey GK, Gruchalla RS, Liu AH, Zoratti EM, Kattan M, Grindle KA, Gern JE, Busse WW, Szefler SJ. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct 23. pii:S0091-6749(15)01342-1
- ¹¹ Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G et al. Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine* 2010;104:1608-1617
- ¹² Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2012;83:520-528
- ¹³ Ayres JC, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-708.
- ¹⁴ Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respiratory medicine* 2008;102:1371-1378

- ¹⁵ Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-67
- ¹⁶ Siergiejko Z, wiebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Current medical research and opinion* 2011;27:2223-2228.
- ¹⁷ Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-582
- ¹⁸ Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-316.
- ¹⁹ Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008;63:592-596.
- ²⁰ Rubin AS, Souza MA, Andradre LM, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *Journal of asthma* 2012;49:288-293.
- ²¹ The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.
- ²² Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med* 2007;101:1659-64.
- ²³ National Institute of Health and Care Excellence. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta278> [dostęp: 27.11.2015 r.]
- ²⁴ Główny Urząd Statystyczny. Tablica trwania życia z 2014 rok. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1.1.html> [dostęp: 27.11.2015 r.]
- ²⁵ Tsuchiya A, Brazier J, McCoil E, Parkin D. Deriving preference-based single indices from nonpreference-based condition-specific instruments: Converting AQLQ into EQ-5D indices. Sheffield: ScHARR; 2002. http://www.shef.ac.uk/polopoly_fs/1.431971/file/HEDS-DP-02-01.pdf; [dostęp: 27.11.2015 r.]
- ²⁶ PAEDIATRIC ASTHMA QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (PAQLQ). <https://www.qoltech.co.uk/paqlq.html> [dostęp: 27.11.2015 r.]
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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 Sep;22(9):1765-76.
- ²⁹ Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007 Feb;62(2):149-53.
- ³⁰ Norman G, Faria R, Paton F et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013;17.
- ³¹ Van NE, Stern S, Braunstahl G-J, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *Journal of Medical Economics* 2013;16:342-348.
- ³² "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, Pilette C, Lee CS, Gurdain S, Vancayzeele S, Lecomte P, Hermans C, MacDonald K, Song M, Abraham I. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med.* 2009 Nov;103(11):1633-42.

- ³³ Dal Negro RW, Pradelli L, Tognella S, Micheletto C, Iannazzo S. Cost-utility of add-on omalizumab in difficult-to-treat allergic asthma in Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;43(2):45-53.
- ³⁴ Dal Negro RW, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma*. 2012 Oct;49(8):843-8.
- ³⁵ Levy AN, Garc a-A AR, Garc a-A-Agua SN, Sanjuan MVH. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: A real-life perspective. *Journal of Asthma* 2015;52:205-210.
- ³⁶ 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;16:22-7.
- ³⁷ Zarz dzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie okrelenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- ³⁸ Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postep Derm Alergol* 2014;XXXI, 1: 1-5.
- ³⁹ Lowe PJ, Georgiou P, Canvin J. Revision of omalizumab dosing table for dosing every 4 instead of 2 weeks for specific ranges of bodyweight and baseline IgE. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 71 (2015) 68-77.
- ⁴⁰ Program lekowy B44: „Leczenie cięzkiej astmy alergicznej (gE zależnej) omalizumabem (ICD-10 J45.0)”
- ⁴¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. <http://www.ginasthma.org/> [dostęp: 5.12.2015r.]
- ⁴² Załącznik 5a do Zarz dzenia Prezesa NFZ 79/2014/DŚOZ z 5 grudnia 2014 r.
- ⁴³ Informator o zawartych umowach z NFZ w 2014 roku. www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach [dostęp: 5.12.2015r.]
- ⁴⁴ Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1175-81.
- ⁴⁵ Walker S, Burch J, McKenna C, Wright K, Griffin S, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years. *Health Technol Assess* 2011;15 Suppl 1:13-21.
- ⁴⁶ Faria R, McKenna C, Palmer S. Optimizing the position and use of omalizumab for severe persistent allergic asthma using cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 2014;17:772-782.
- ⁴⁷ Morishima T, Okai 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* 2013;2:29-36.
- ⁴⁸ Aburuz S, Gamble J, Heaney LG. Assessment of impairment in health-related quality of life in patients with difficult asthma: psychometric performance of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Respirology*. 2007 Mar;12(2):227-33.
- ⁴⁹ Allegra L, Cremonesi G, G rbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, Terzano C; PRISMA (Prospective Study on asthma control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med*. 2012 Feb;106(2):205-14.
- ⁵⁰ Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial Brightling, Christopher E et al. *The Lancet Respiratory Medicine* , Volume 3 , Issue 9 , 692 - 701
- ⁵¹ Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012 Nov 1;30(11):991-1004.

- ⁵² Burström K, Svartengren M, Egmar AC. Testing a Swedish child-friendly pilot version of the EQ-5D instrument -initial results. *Eur J Public Health*. 2011 Apr;21(2):178-83.
- ⁵³ Campbell JD, Blough DK, Sullivan SD. Comparison of guideline-based control definitions and associations with outcomes in severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Nov;101(5):474-81.
- ⁵⁴ Campbell JD, McQueen RB, Briggs A. The "e" in cost-effectiveness analyses. A case study of omalizumab efficacy and effectiveness for cost-effectiveness analysis evidence. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Feb;11 Suppl 2:S105-11.
- ⁵⁵ Cangelosi MJ, Ortendahl JD, Meckley LM, Bentley TG, Anene AM, Shriner KM, Fox J. Cost-effectiveness of bronchial thermoplasty in commercially-insured patients with poorly controlled, severe, persistent asthma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Apr;15(2):357-64.
- ⁵⁶ Carroll AE, Downs SM. Improving decision analyses: parent preferences (utility values) for pediatric health outcomes. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):21-5. 25.e1-5.
- ⁵⁷ Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD; TENOR Study Group. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;120(2):396-402.
- ⁵⁸ Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, Marra CA, Rousseau R, Sadatsafavi M. The added effect of comorbidity on health-related quality of life in patients with asthma. *Qual Life Res*. 2015 Oct;24(10):2507-17.
- ⁵⁹ Chiou CF, Weaver MR, Bell MA, Lee TA, Krieger JW. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *Int J Qual Health Care*. 2005 Feb;17(1):23-30.
- ⁶⁰ Doull I, Price D, Thomas M, Hawkins N, Stanuli E, Tabberer M, Gosden T, Rudge H. Cost-effectiveness of salmeterol xinafoate/fluticasone propionate combination inhaler in chronic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2007 May;23(5):1147-59.
- ⁶¹ 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. *BMC Publ Med* 2013; 13:15.
- ⁶² Einarson TR, Bereza BC, Nielsen TA, Hemels ME. Utilities for asthma and COPD according to category of severity: a comprehensive literature review. *J Med Econ*. 2015;18(7):550-63.
- ⁶³ Ferreira LN, Brito U, Ferreira PL. Quality of life in asthma patients. *Rev Port Pneumol*. 2010 Jan-Feb;16(1):23-55.
- ⁶⁴ Flood EM, Cock ED, Mörk A-C, Revicki DA. Evaluating preference weights for the Asthma Symptom Utility Index (ASUI) across countries. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4:51.
- ⁶⁵ Gerald JK, Grad R, Bailey WC, Gerald LB. Cost-effectiveness of school-based asthma screening in an urban setting. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):643-50. 650.e1-650.e12.
- ⁶⁶ Gerzeli S, Rognoni C, Quaglino S, Cavallo MC, Crenonesi G, Papi A. Cost-effectiveness and cost-utility of beclomethasone/formoterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate to severe asthma. *Clin Drug Investig*. 2012 Apr 1;32(4):253-65.
- ⁶⁷ Honkoop PJ, Loijmans RJB, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Hout WB, Bakker MJ et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: A cluster-randomized trial in primary care. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135:682-688.
- ⁶⁸ Ismaila AS, Risebrough N, Li C, Corriveau D, Hawkins N, FitzGerald JM et al. COST-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination (Advair((R))) in uncontrolled asthma in Canada. *Respir Med* 2014; 108(9):1292-1302.
- ⁶⁹ Jones J, Shepherd J, Hartwell D, Harris P, Cooper K, Takeda A et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 2:31-39.
- ⁷⁰ Kohen DE, Brehaut JC, Garner RE, Miller AR, Lach LM, Klassen AF et al. Conceptualizing childhood health problems using survey data: a comparison of key indicators. *BMC Pediatr* 2007; 7:40.
- ⁷¹ Lloyd A, Doyle S, Dewilde S, Turk F. Preferences and utilities for the symptoms of moderate to severe allergic asthma. *Eur J Health Econ* 2008; 9(3):275-284.

- ⁷² Marchetti M, Cavallo M, Annoni E, Gerzeli S. Cost-utility of inhaled corticosteroids in patients with moderate-to-severe asthma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004; 4(5):549-564.
- ⁷³ Mitchell PM, Al-Janabi H, Richardson J, Iezzi A, Coast J. The Relative Impacts of Disease on Health Status and Capability Wellbeing: A Multi-Country Study. *PLoS One* 2015; 10(12):e0143590.*
- ⁷⁴ Mo F, Choi BC, Li FC, Merrick J. Using Health Utility Index (HUI) for measuring the impact on health-related quality of Life (HRQL) among individuals with chronic diseases. *ScientificWorldJournal* 2004; 4:746-757.
- ⁷⁵ Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 114:265-269.
- ⁷⁶ Petrou S, Boland A, Khan K, Powell C, Kolamunnage DR, Lowe J et al. Economic evaluation of nebulized magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *International journal of technology assessment in health care* 2014; 30:354-360.
- ⁷⁷ Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med* 2008; 102(4):519-536.
- ⁷⁸ Powell CV, Kolamunnage DR, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I et al. MAGNESIUM Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health technology assessment* 2013; 17:v-216.
- ⁷⁹ Price D, Berg J, Lindgren P. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy* 2009; 64(3):431-438.
- ⁸⁰ Price D, Small I, Haughney J, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Lavorini F et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle budesonide-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim Care Respir J* 2013; 22(4):439-448.
- ⁸¹ Price D, Thomas V, von ZJ, Gould S, Hutton C, King C. Switching patients from other inhaled corticosteroid devices to the Easyhaler((R)): historical, matched-cohort study of real-life asthma patients. *J Asthma Allergy* 2014; 7:31-51.
- ⁸² Smith JR, Mugford M, Holland R, Candy B, Noble MJ, Harrison BD et al. A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adults and children with difficult asthma. *Health Technol Assess* 2005; 9(23):iii-167.
- ⁸³ Steuten L, Palmer S, Vrijhoef B, van Merode F, Spreuwenberg C, Severens H. Cost-utility of a disease management program for patients with asthma. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Spring;23(2):184-91.
- ⁸⁴ Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008; 63(6):670-684.
- ⁸⁵ Sullivan PW, Smith KL, Ghushchyan VH, Globe DR, Lin SL, Globe G. Asthma in USA: its impact on health-related quality of life. *J Asthma* 2013; 50(8):891-899.
- ⁸⁶ Szende A, Svensson K, Stahl E, Meszaros A, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(8):537-547.
- ⁸⁷ Szende A, Leidy NK, Stahl E, Svensson K. Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2009; 18(2):267-272.
- ⁸⁸ Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res* 2012; 13:112.
- ⁸⁹ Walker S, Burch J, McKenna C, Wright K, Griffin S, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years. *Health Technol Assess* 2011; 15 Suppl 1:13-21.
- ⁹⁰ 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 beta-agonists. *Appl Health Econ Health Policy* 2014; 12(4):447-459.

⁷¹ Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5):1146-1152.

⁷² Zafari Z, Lynd LD, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. Economic and health effect of full adherence to controller therapy in adults with uncontrolled asthma: a simulation study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4):908-915.

⁷³ Zein JC, Menegay MC, Singer ME, Erzurum SC, Gildea TR, Cicenia JC et al. Cost effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe uncontrolled asthma. *J Asthma* 2015;1-7.