



# Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2019

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

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

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

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

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	6
Słowa kluczowe.....	7
Streszczenie .....	8
<b>1 Cel raportu .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej .....</b>	<b>14</b>
<b>3 Wnioskowana cena.....</b>	<b>16</b>
3.1 Uzasadnienie ceny dupilumabu (Dupixent®).....	16
3.1.1 Specyfika choroby i jej wpływ na jakość życia .....	17
3.1.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie.....	19
3.1.3 Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z ciężkim AZS .....	20
3.1.4 Dupixent® - terapia innowacyjna i przełomowa dla pacjentów z ciężkim AZS .....	23
■ [Redacted] .....	28
■ [Redacted] .....	28
■ [Redacted] .....	29
■ [Redacted] .....	30
■ [Redacted] .....	32
■ [Redacted] .....	33
■ [Redacted] .....	33
■ [Redacted] .....	34
3.1.13 Ocena efektywności preparatu Dupixent®.....	34
■ [Redacted] .....	35
3.1.15 Podsumowanie .....	35
3.1.16 Bibliografia .....	38
<b>4 Perspektywa .....</b>	<b>42</b>
■ [Redacted] .....	42
■ [Redacted] .....	42
■ [Redacted] .....	43
■ [Redacted] .....	46
■ [Redacted] .....	46
■ [Redacted] .....	54
■ [Redacted] .....	54
■ [Redacted] .....	55
■ [Redacted] .....	57
■ [Redacted] .....	57
■ [Redacted] .....	58
■ [Redacted] .....	58
■ [Redacted] .....	60



7.9.1	Analiza podstawowa .....	108
	■ [REDACTED] .....	108
	■ [REDACTED] .....	112
7.10	Analiza progowa .....	113
7.11	Walidacja modelu .....	113
7.11.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu .....	113
7.11.1.1	NICE 2018 .....	114
7.11.1.2	SMC 2018 .....	116
7.11.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	117
	■ [REDACTED] .....	120
8.1	Perspektywa NFZ .....	120
8.1.1	Analiza podstawowa .....	120
	■ [REDACTED] .....	121
	■ [REDACTED] .....	122
	■ [REDACTED] .....	123
	■ [REDACTED] .....	124
	■ [REDACTED] .....	124
	■ [REDACTED] .....	124
	■ [REDACTED] .....	125
	■ [REDACTED] .....	126
	■ [REDACTED] .....	127
	■ [REDACTED] .....	127
	■ [REDACTED] .....	128
	■ [REDACTED] .....	128
	■ [REDACTED] .....	130
	■ [REDACTED] .....	131
	■ [REDACTED] .....	131
	■ [REDACTED] .....	132
	■ [REDACTED] .....	132
	■ [REDACTED] .....	134
	■ [REDACTED] .....	135
	■ [REDACTED] .....	135
	■ [REDACTED] .....	135
	■ [REDACTED] .....	136
	■ [REDACTED] .....	136
	■ [REDACTED] .....	137
	■ [REDACTED] .....	138
	■ [REDACTED] .....	138
	■ [REDACTED] .....	139



## Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DLQI	Indeks Jakości Życia w Dermatologii
DUPI	dupilumab
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
GKS	<i>glikokortykosteroidy</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
QALY	lat życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i> )
SC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
SCORAD	ang. <i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i>
UCZ	urzędowa cena zbytu
WLF	wysokość limitu finansowania
ZN	zdarzenia niepożądane

## Słowa kluczowe

Dupilumab, atopowe zapalenie skóry, analiza ekonomiczna



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry

### Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Opłacalność interwencji określono w oparciu o dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny model ekonomiczny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę RTI Health Solutions, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi. W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki badań CAFE oraz CHRONOS, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w analizowanym wskazaniu (patrz Analiza kliniczna).

[Redacted text block]

### Struktura i parametry analizy

Model kosztów-użyteczności obejmuje dwa podmodele [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez chorego oraz dodatkowych kategorii kosztowych, w tym kosztów niemedyycznych oraz kosztów utraconej produktywności. Ostatecznie w analizie przyjęto następujące perspektywy:

- analiza podstawowa:
  - perspektywa płatnika publicznego;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu opłacalności na poziomie 147 024 PLN/QALY.

### **Wyniki**

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ, [REDACTED]

[REDACTED]

### **Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych**

- W grupie dupilumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z leczeniem standardowym, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie dupilumabu.

### **Wnioski**

[REDACTED]

[REDACTED] w pełnym zdrowiu w porównaniu z leczeniem standardowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Objęcie refundacją Dupixentu® - pierwszej biologicznej terapii systemowej, zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności. Lek Dupixent® jest zalecany w najnowszych polskich wytycznych klinicznych (Nowicki 2019b), europejskich wytycznych klinicznych (Wollenberg 2018b) oraz rekomendowany m.in. przez NICE i Prescrire International.

[Redacted text block]

# 1 Cel raportu

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry ( [REDACTED] )

Z uwagi na brak standardów terapeutycznych oraz brak innych, refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych dedykowanych do leczenia ciężkiego atopowego zapalenia skóry we wnioskowanej populacji uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu będzie najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	Dorośli chorzy z ciężkim atopowym zapaleniem [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<b>Interwencja (I)</b>	Dupilumab w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie (dawka początkowa 600 mg) + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
<b>Komparator (C)</b>	BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
<b>Perspektywa</b>	analiza podstawowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>perspektywa płatnika publicznego</li> </ul> analiza wrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> <li>perspektywa łączna NFZ i pacjenta</li> </ul> [REDACTED] [REDACTED]

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [REDACTED]</li> </ul>
<b>Horyzont czasowy</b>	[REDACTED] (dożywotni)
<b>Parametry</b>	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badań klinicznych</li> </ul> użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badań klinicznych</li> </ul> [REDACTED] <ul style="list-style-type: none"> <li>• [REDACTED]</li> </ul>
<b>Wyniki (O)</b>	inkrementalne koszty inkrementalny zyskany QALY koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

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

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania dupilumabu ze środków publicznych w leczeniu [REDAKTOWANE]

Dupilumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

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

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie dupilumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do kontynuacji dotychczasowego leczenia – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

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

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

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

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości

leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość dupilumabu stosowanego w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (stosowanie jedynie miejscowych kortykosteroidów; patrz Analiza kliniczna), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

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



### 3 Wnioskowana cena

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

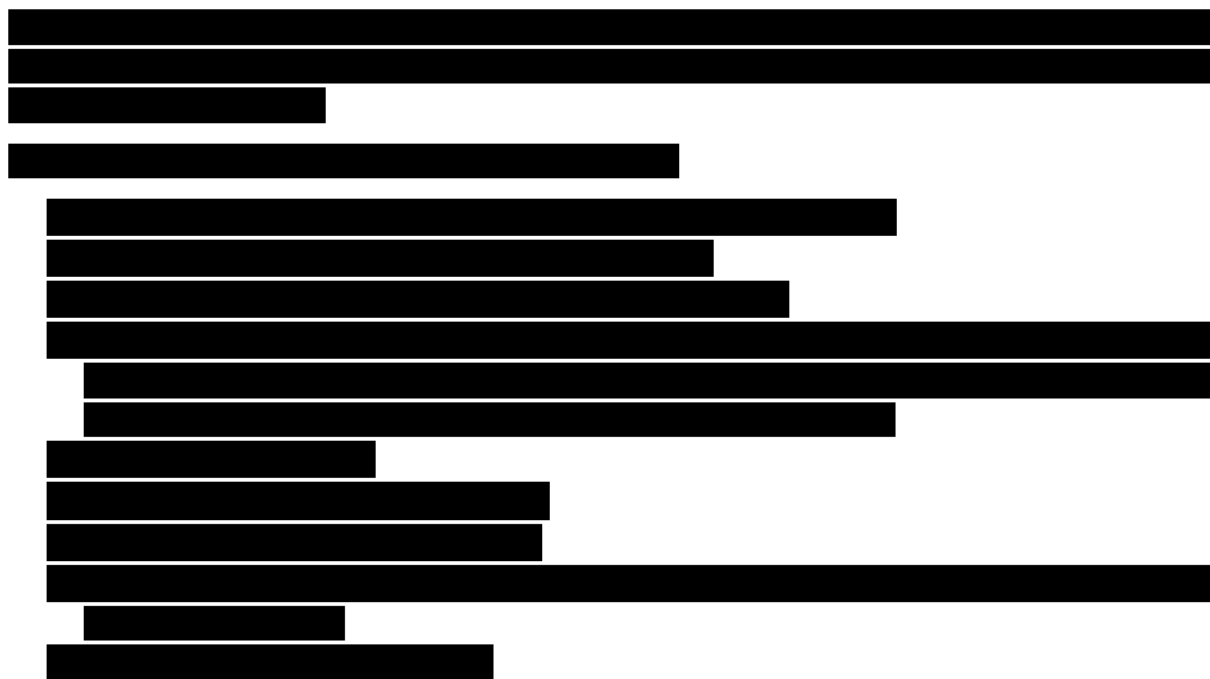
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

#### 3.1 Uzasadnienie ceny dupilumabu (Dupixent®)

[Redacted text block]



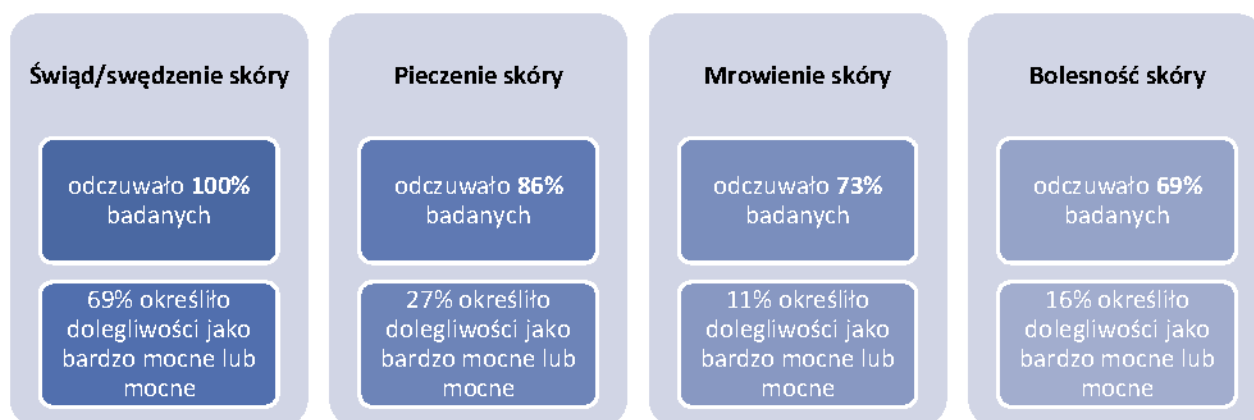
### 3.1.1 Specyfika choroby i jej wpływ na jakość życia

AZS to zapalna, przewlekła lub przewlekłe nawracająca choroba skóry, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się szeregiem uciążliwych dla pacjenta objawów, takich jak zmiany wypryskowe na skórze, rogowacenie, uporczywy świąd oraz suchość skóry. [1, 2] Skóra zmieniona chorobowo jest zaczerwieniona, pogrubiała i ma dużą tendencję do lichenifikacji. Ponadto z powodu świądu na skórze występują liczne przeczasy i nadżerki pokryte strupami. [3]

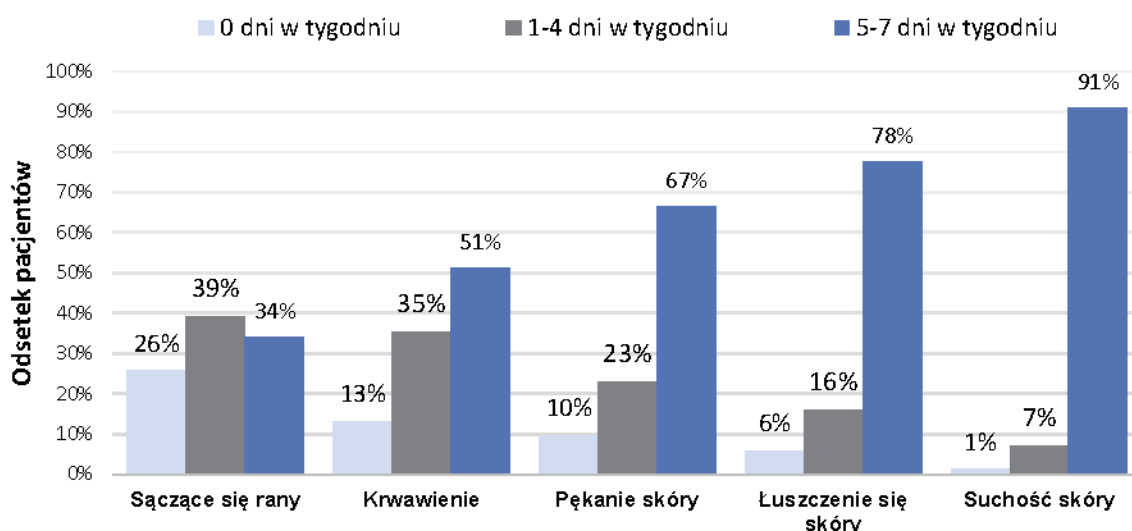
Najczęstszym, a zarazem najbardziej dokuczliwym objawem AZS, jest świąd, który jak wykazano w badaniu ankietowym przeprowadzonym w Polsce w 2013 roku (71 dorosłych pacjentów z AZS), występował praktycznie u wszystkich pacjentów, natomiast blisko 70% z nich odczucia związane ze świądem określiło jako bardzo mocne lub mocne (Ryc. 1 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Wśród innych dolegliwości chorzy wskazywali również mrowienie, pieczenie oraz bolesność (ból) skóry. [4]

W przebiegu AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego bardzo często raportowane są również inne uciążliwe i utrudniające codzienne funkcjonowanie objawy, takie jak łuszczenie się i pęknięcie skóry, a także krwawiące i sączące się rany (Ryc. 2). Wpływają one bardzo niekorzystnie na funkcjonowanie pacjentów i ich codzienną aktywność, a ponadto sprzyjają rozwojowi zakażeń skóry. [5]

Ryc. 1. Nasilenie dolegliwości skórnych w przebiegu AZS zgłaszane wśród uczestników polskiego badania ankietowego Kasznia-Kocot 2014 [4].



Ryc. 2. Objawy występujące w ciągu jednego tygodnia w przebiegu zaostření AZS raportowane przez pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej [5].



Objawy AZS obecne w trakcie zaostření choroby, zgłaszane w ciągu 1 tygodnia

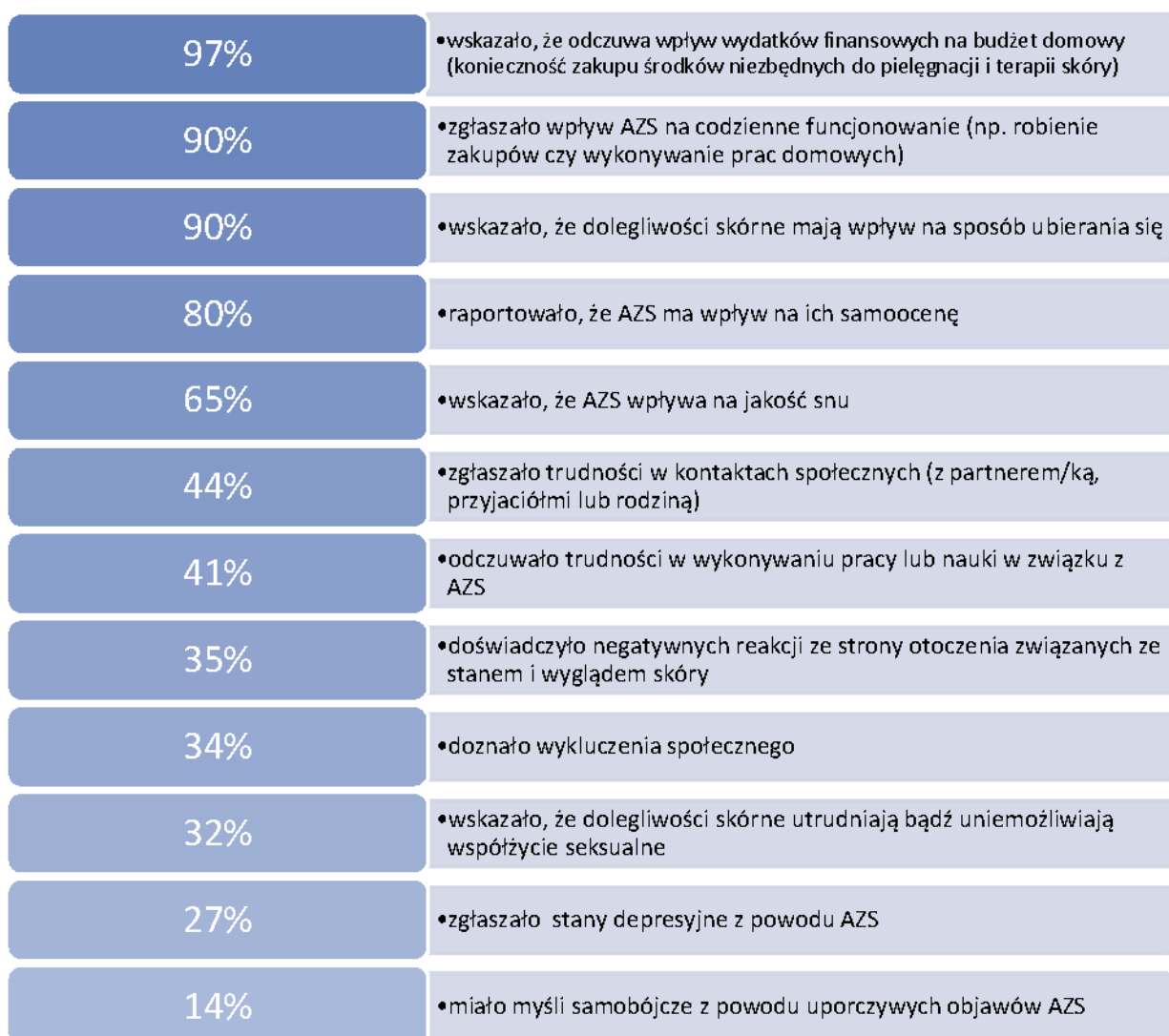
AZS jest chorobą przewlekłą i nawracającą, a pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią znacznie częściej doświadczają zaostření choroby, raportując średnio 16 zaostření w ciągu roku względem tylko 3 zaostření w ciągu roku zgłaszanych przez pacjentów z łagodnym AZS ( $p < 0,0001$ ). Co więcej, chorzy z umiarkowanym i ciężkim AZS mają znacznie krótsze odstępy czasu pomiędzy zaostřeníami. Odstęp czasu przekraczający 30 dni pomiędzy kolejnymi zaostřeníami choroby stwierdzono u 70% osób z łagodną AZS i tylko u 40% z umiarkowaną i ciężką AZS. [6]

AZS jest związane z szeregiem schorzeń współistniejących i powikłań, do których zalicza się m. in. wyprysk rąk i powiek. Umiejscowienie zmian na rękach powoduje trudności w wykonywaniu codziennych czynności, co ma istotny wpływ na jakość życia chorego. Wśród innych, istotnych dla pacjentów powikłań, należy wymienić częste i nawracające zakażenia skóry (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), nietolerancję pokarmów oraz choroby oczu, w tym

zacmę oraz zapalenia spojówek i rogówki. Te ostatnie jeśli mają charakter przewlekły mogą prowadzić do upośledzenia wzroku. [2]

Podsumowując, AZS, mimo, że bezpośrednio nie wpływa na przeżycie pacjentów, to jednak wiąże się z szeregiem bardzo uciążliwych dolegliwości oraz ze znacznym obciążeniem pacjenta, bardzo istotnie wpływając na większość aspektów jego życia (fizyczny, psychiczny, socjalny i finansowy) i pogarszając ich jakość życia. Ciężka postać AZS wiąże się ponadto z trudnym do zniesienia świadem i bezsennością, a w konsekwencji z wyższym ryzykiem depresji i występowania myśli samobójczych. AZS może także zakłócać relacje rodzinne i społeczne oraz powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów (Ryc. 3). [4]

**Ryc. 3. Obciążenie chorobą ocenione przez 71 polskich pacjentów z AZS (Kaszniak-Kocot 2014 [4])**



### 3.1.2 Koszty bezpośrednie i pośrednie

Obecność AZS ma wpływ nie tylko na samego chorego czy jego najbliższych, ale też na społeczeństwo poprzez wzrost kosztów zarówno bezpośrednich, jak również pośrednich.

Większość pacjentów we własnym zakresie zaopatruje się w środki niezbędne do pielęgnacji jak i leczenia skóry. Zgodnie z raportem *European Federation of Allergy and Airways (EFA)*

z 2018 roku, jedynie 5% pacjentów z AZS nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z chorobą, a średni koszt ponoszony przez pacjenta wynosi 927,12 EUR/rok. [7] Fakt, że AZS powoduje duże obciążenia finansowe dla pacjentów także w Polsce wykazano w polskim badaniu, gdzie aż 97% ankietowanych pacjentów wskazało, że odczuwa wpływ wydatków finansowych na budżet domowy ze względu na konieczność zakupu środków niezbędnych do pielęgnacji i terapii skóry [4].

Koszty pośrednie obejmują natomiast prezenteizm (zmniejszenie wydajności w pracy bądź jej utrudnienie przez objawy choroby) oraz absenteizm (rezygnację z pracy). W Polsce w 2018 roku liczba dni absencji chorobowej, której powodem było AZS wyniosła blisko 70 000 [8].

### 3.1.3 Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z ciężkim AZS

Większość pacjentów z AZS doświadcza choroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, którą jest w stanie kontrolować poprzez regularnie stosowane leczenie miejscowe (emolienty, łagodne miejscowe glikokortykoidy). Istnieje jednak grupa pacjentów dotknięta ciężkim przebiegiem AZS, wymagająca stosowania leczenia ogólnego, obarczonego szeregiem ograniczeń związanych zarówno z niską skutecznością, jak i niekorzystnym profilem bezpieczeństwa.

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w ramach leczenia systemowego AZS stosuje się cyklosporynę, która stanowi jedyną zarejestrowaną terapię systemową w tym wskazaniu. W przypadku niepowodzenia cyklosporyny, bądź braku możliwości jej zastosowania, do rozważenia pozostają metotreksat, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, przy czym żaden z tych preparatów nie został dopuszczony do leczenia AZS, dlatego stosowane są one poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a dowody na ich skuteczność są ograniczone i cechują się niską jakością. [1] Wszystkie wymienione terapie wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 4). W konsekwencji nie powinny być stosowane długoterminowo - wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie ww. terapii nie dłużej niż 12 miesięcy. [9] W przypadku braku odpowiedzi lub braku możliwości zastosowania ww. terapii systemowych, jedyną dostępną opcją leczenia pacjenta z ciężkim AZS pozostaje leczenie miejscowe (BSC, *best supportive care*) lub ew. krótkoterminowe, maksymalnie 1-tygodniowe podanie GKS systemowych w ramach terapii ratunkowej. [1]

Na tym tle zdecydowanie bardziej korzystnie plasuje się dupilumab, którego skuteczność została dobrze udokumentowana, a profil bezpieczeństwa jest zdecydowanie korzystniejszy (Tab. 4).

Tab. 4. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków systemowych w terapii AZS.

Produkt leczniczy	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
<b>Azatiopryna [10-13]</b>		
<b>Atioprin</b>	zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, nudności, jadłowstręt, niekiedy wymioty	trombocytopenia
<b>Azathioprine VIS</b>	leukopenia	małopłytkowość, gorączka, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, nudności, wymioty, jadłowstręt, zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, uszkodzenie wątroby*
<b>Imuran</b>	zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia	małopłytkowość, nudności
<b>Metotreksat [14-30]</b>		
<b>Ebetrexat</b>	utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (alat, aspat, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny	leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami <sup>b</sup> , biegunka <sup>a</sup> , wysypka, rumień, świąd
<b>Jylamvo</b>	brak łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha, stan zapalny i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT [GPT], AspAT [GOT]), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny	zakażenia, leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, zmęczenie, senność, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc <sup>c</sup> , biegunka, rumień, wysypka, świąd
<b>Metex, Metex PEN, Methofill<sup>d</sup>, Metotab, Namaxir</b>	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie/utrata łaknienia, zwiększenie aktywności aminotransferaz/transaminaz	leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią <sup>e</sup> , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka/wysypka, rumień, świąd
<b>Produkty lecznicze Methofill<sup>f</sup>, Methotrexate Orion</b>	x	leukopenia, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, parestezje kończyn, zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka rumieniowa, tęsknienie, zakażenia
<b>Methotrexat-Ebewe<sup>g</sup></b>	obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, małopłytkowość, leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ale także zapalenie jelit), wymioty <sup>a</sup> , ból brzucha, jadłowstręt, nudności, wymioty, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmniejszenie klirensu kreatyniny	gorączka, półpasiec, niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, jadłowstręt, ból głowy, zmęczenie, senność, parestezje, krwotok z różnych miejsc ciała, powikłania płucne na skutek śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych <sup>b,c</sup> , biegunka <sup>a</sup> , wysypka, rumień, świąd
<b>Methotrexat-Ebewe<sup>h</sup></b>	zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, małopłytkowość, leukopenia, zawroty głowy, zapalenie błony	półpasiec, niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy, ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje, nieostre

Produkt leczniczy	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, jadłowstręt, nudności, wymioty <sup>a</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmniejszenie klirensu kreatyniny	widzenie, krwawienie w różnych częściach ciała, powiktania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powiktaniami, biegunka, wysypka, rumień, świąd, mocznica
<b>Nordimet</b>	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększenie stężenia bilirubiny).	leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc, często z towarzyszącą eozynofilią <sup>e</sup> , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień, świąd
<b>Trexan</b>	x	leukopenia, ból głowy, senność <sup>j</sup> , zawroty głowy, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, anoreksja, nudności, wymioty, biegunka, podwyższenie aktywności aminotransferaz (ALAT, AspAT), wysypka rumieniowa, tęsknienie, zakażenia
<b>Mykofenolan mofetylu [31-43]</b>		
<b>CellCept, Myclausen, Mycofit/Mycophenolate mofetil Accord, Mycophenolate mofetil Stada, Mycophenolate mofetil Alkem, Mycophenolate mofetil Apotex, Mycophenolate mofetil Sandoz, Mycophenolate mofetil Teva, Myfenax, Mykofenolan mofetylu Accord</b>	posocznica, kandydoza/drożdżycza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności <sup>l</sup>	zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza/zakażenia drożdżakowe, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza/drożdżycza skóry, kandydoza/drożdżycza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa, rak skóry, łagodne nowotwory skóry, pancytopenia, leukocytoza, kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadłowstręt, pobudzenie, stany splątania <sup>k</sup> , depresja, lęk <sup>k</sup> , nieprawidłowe myślenie, bezsenność, drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny <sup>k</sup> , zawroty głowy <sup>k</sup> , bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku <sup>k</sup> , przyspieszenie czynności serca/tachykardia, niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń, wysięk opłucnowy, duszność, kaszel, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przetyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie <sup>k</sup> , zapalenie wątroby, żółtaczką <sup>k</sup> , hiperbilirubinemia, przerost skóry <sup>k</sup> , wysypka, trądzik, tęsknienie, bóle stawów, niewydolność nerek, obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała
<b>Dupilumab (wnioskowana interwencja) [44]</b>		
<b>Dupixent</b>	odczyny w miejscu wstrzyknięcia	zapalenie spojówek, opryszczka jamy ustnej, eozynofilia, ból głowy, alergiczne zapalenie spojówek, świąd oka, zapalenie powiek

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

\* W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyń, plamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

a) Zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu.

b) Niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem.

c) Może być śmiertelne.

d) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methofill w postaci 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

e) Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc (śródmiaższowe zapalenie płuc): suchy kaszel bez odpluwania, duszność, gorączka.

f) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methofill w postaci 2,5 g, tabletki oraz 10 mg, tabletki.

g) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe w postaci 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań oraz 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

h) Nie dotyczy produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe w postaci 2,5 mg, tabletki, 5 mg, tabletki oraz 10 mg, tabletki.

i) Typowe objawy mogą obejmować: ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel; duszność przechodząca w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, należy natychmiast przerwać leczenie metotreksatem i wykluczyć zakażenie (w tym zapalenie płuc).

j) Dotyczy tylko produktu leczniczego Trexan w postaci 2,5 mg, tabletki.

k) Nie dotyczy produktu leczniczego CellCept w postaci 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

l) Nie dotyczy produktów leczniczych Mycophenolate mofetil Alkem oraz Mycophenolate mofetil Stada.

### 3.1.4 Dupixent® - terapia innowacyjna i przełomowa dla pacjentów z ciężkim AZS

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie ceny dla technologii medycznych jest innowacyjność. Pod pojęciem innowacji przyjmuje się praktyczne zastosowanie nowej wiedzy lub technologii, lub też wykorzystanie dotychczasowej wiedzy w nowy, korzystny sposób.

W kontekście wartości technologii medycznej dla pacjenta należy przede wszystkim mówić o innowacyjności terapeutycznej. Ocena innowacyjności związana z wartością kliniczną leku jest najistotniejsza z punktu widzenia ustalania i uzasadniania cen. Ocena technologii medycznych w oparciu o badania kliniczne z uwzględnieniem wnioskowania o sile interwencji (z miarami rozrzutu) oraz dane dotyczące niepewności oszacowań mają w tym zakresie kluczowe znaczenie. Nową technologię medyczną określa się mianem innowacji terapeutycznej, gdy w danym wskazaniu nie było dotąd technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej (jest to pierwsza metoda leczenia o udowodnionej efektywności) lub nowa technologia (np. lek) jest istotnie bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu. Idealnie, gdy innowacja posiada naukowo udowodnioną skuteczność (efektywność kliniczna - *efficacy*) wykazaną w wysokiej jakości randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym typu *superiority* (lub w przeglądzie systematycznym takich badań) w stosunku do obowiązującego do tej pory standardu postępowania. [45]

Pacjenci z ciężką postacią z AZS, [REDACTED] w konsekwencji mogą jedynie stosować miejscowe leczenie podtrzymujące (*best supportive care*), które w ich przypadku ze względu na ciężką postać choroby nie przynosi oczekiwanych efektów. Jest to grupa chorych ze znacznie obniżoną jakością życia, z aktualnie wysoce niezaspokojonymi potrzebami medycznymi, czekająca na możliwość zastosowania skutecznej i bezpiecznej terapii systemowej, pozwalającej im na niezakłócone uciążliwą chorobą funkcjonowanie. Odpowiedzią dla grupy najbardziej cierpiących i potrzebujących chorych jest Dupixent® (dupilumab), pierwszy lek biologiczny (przeciwciało monoklonalne) przeznaczony do terapii pacjentów z AZS, cechujący się udowodnioną w ramach badań RCT, wysoką skutecznością

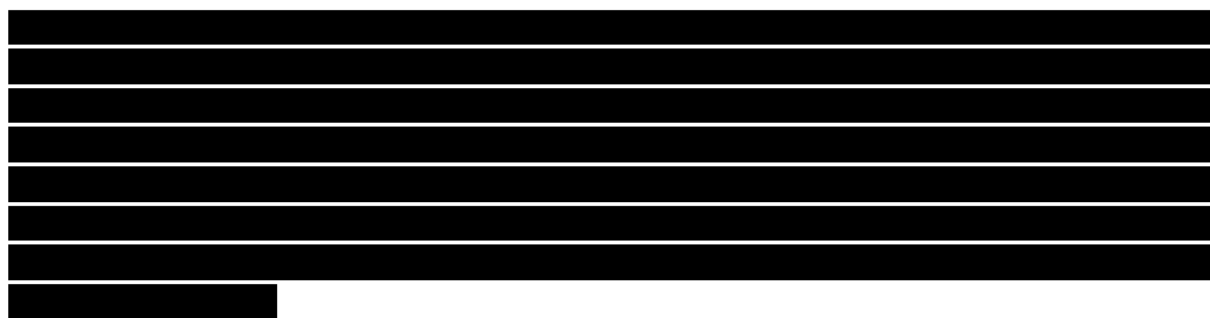


kliniczną. Tym samym można stwierdzić, że preparat Dupixent® spełnia wszystkie kryteria terapii innowacyjnej:

- brak alternatywy terapeutycznej,
- wysoka potwierdzona skuteczność,
- korzystny profil bezpieczeństwa.

Podkreślenia wymaga fakt, że w 2014 roku produkt leczniczy Dupixent® z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb leczenia pacjentów z AZS, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został objęty przez FDA procedurą przyspieszoną, a także uzyskał od FDA status przełomowej terapii w leczeniu AZS. Określenie “terapia przełomowa” zostało utworzone przez FDA w celu przyspieszenia rozwoju i oceny leków stosowanych w ciężkich i zagrażających życiu schorzeniach. Leki kwalifikowane jako przełomowe muszą cechować się wiarygodnymi dowodami dotyczącymi istotnej poprawy w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego w porównaniu do alternatywnych terapii lub w porównaniu do placebo, w przypadku braku alternatywnych terapii. Dupilumab jest pierwszym lekiem dermatologicznym stosowanym w chorobie innej niż nowotworowa, której przyznano taki status. [46-49]

Dupilumab jest obecnie zalecany przez najnowsze wytyczne europejskie (Wollenberg 2018 [50]) dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, u których leczenie przy pomocy miejscowych leków przeciwzapalnych jest niewystarczające, a inne terapie systemowe nie są wskazane. Polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2019 roku przez ekspertów Zarządów Głównych: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR) podkreślają, że dupilumab jest pierwszym biologicznym lekiem zarejestrowanym w terapii umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane. Wytyczne te wskazują cyklosporynę jako lek I rzutu ciężkich postaci przewlekłego AZS, natomiast w przypadku pierwszego niepowodzenia terapii systemowej (ogólnej) zalecają zastosowanie właśnie dupilumabu.



[REDACTED]

Ponadto, dupilumab uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe wydane przez m.in. NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicine Consortium*), HAS (*Haute Autorite de Sante*) czy G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) w szerszym wskazaniu, tj. w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, kwalifikujących się do terapii systemowej lub po niepowodzeniu takich terapii. Zgodnie z oceną NICE „pacjenci i klinicyści wskazali na znaczący i istotny zysk kliniczny związany z terapią dupilumabem. ERG (*Evidence Review Group*) potwierdził, że dupilumab jest terapią innowacyjną i krokiem naprzód w terapii AZS”. [9]

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii dupilumabem wśród pacjentów z ciężkim AZS została oceniona w badaniach klinicznych CAFE oraz CHRONOS. Były to badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, cechujące się wysoką wiarygodnością. Co więcej, badania objęły porównanie bezpośrednie z BSC - stosowaną miejscowo terapią standardową obejmującą leki dostępne i refundowane ze środków publicznych w Polsce (emolienty i miejscowe GKS). Warto także dodać, że w obu badaniach uczestniczyli również pacjenci z AZS leczeni w polskich ośrodkach.

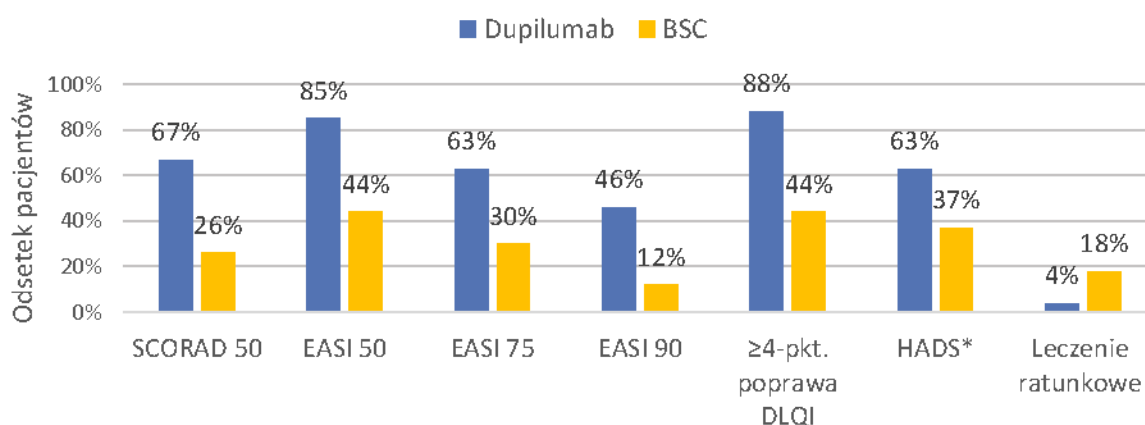
W badaniach CAFE oraz CHRONOS-CAFE-LIKE wykazano znamienne statystycznie przewagę dupilumabu nad BSC odnośnie do zmniejszenia nasilenia objawów ciężkiego AZS jak i poprawy jakości życia pacjentów, w tym w tak istotnych obszarach jak odczuwanie lęku i występowanie depresji. Pacjenci leczeni dupilumabem znacznie rzadziej sięgali po leczenie ratunkowe, np. systemowe GKS, których stosowanie obarczone jest uciążliwymi działaniami niepożądanymi (WYTYCZNE PTD). Uzyskane korzystne efekty zdrowotne utrzymują się w czasie, co potwierdzono w 52-tygodniowym okresie obserwacji, a tolerancja leku przez pacjentów jest bardzo dobra. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto skomentować wyniki uzyskane przez pacjentów z grupy kontrolnej badania CAFE, którzy stosując wyłącznie terapię miejscową uzyskali relatywnie korzystne efekty (tj. znacznie lepsze od spodziewanych). Prawdopodobnie jest to spowodowane tym, że pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym podlegają znacznie ściślejszej kontroli niż pacjenci stosujący terapię w warunkach rzeczywistych. Oznacza to, że ich *adherence* (tj. współpraca z lekarzem odnośnie do przyjmowania leków, przestrzegania zaleceń odnośnie do diety czy modyfikacji stylu życia) oraz *compliance* (zakres, w którym pacjent przestrzega zalecanej dawki i czasu przyjęcia leku) są zdecydowanie wyższe niż w codziennej praktyce. Tym samym odnotowana w badaniu różnica na korzyść dupilumabu jest mniejsza niż ta której można się spodziewać w praktyce klinicznej. Tym bardziej, że ze względu na formę podania (iniekcje podskórne co 2 tygodnie) dupilumabu można się spodziewać wysokiego stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich, nawet w rzeczywistej praktyce klinicznej. Ponadto w warunkach polskich dupilumab będzie stosowany w ramach programu lekowego, który pozwala monitorować pacjenta lepiej niż w przypadku klasycznej opieki lekarskiej w ramach zwykłych wizyt kontrolnych. Istnieje więc wysokie prawdopodobieństwo, że efekty terapii dupilumabem w praktyce klinicznej w Polsce będą zbliżone do tych, które raportowano w ramach badań klinicznych, a tym samym różnica w efekcie zdrowotnym może być jeszcze większa niż ta odnotowana w badaniach RCT. [51]

Ryc. 5. Zmniejszenie nasilenia choroby, poprawa jakości życia oraz zmniejszenie konieczności stosowania leczenia ratunkowego obserwowane po 16 tygodniach terapii u pacjentów z badania CAFE [51].



\* HADS: pacjenci, dla których wartości i parametrów HADS-A i HADS-D były mniejsze od 8 (tj. chorzy z brakiem objawów leku i depresji).

Dla każdego podanego powyżej wyniku wykazano istotną statystycznie (wartość  $p < 0,05$ ) przewagę dupilumabu nad BSC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

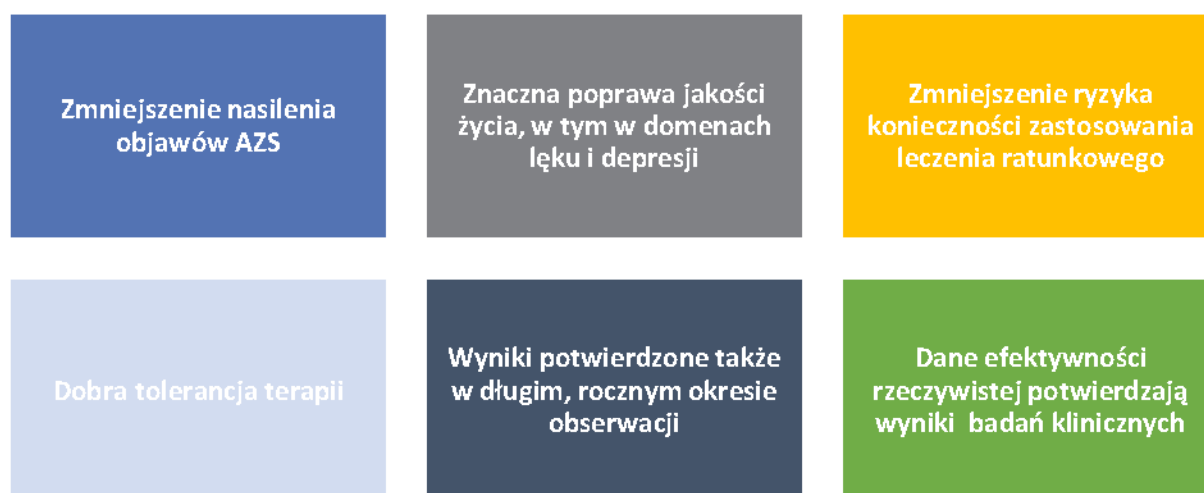
[REDACTED]

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

[REDACTED]

Częstym problemem związanym z terapiami przełomowymi i innowacyjnymi jest brak danych potwierdzających ich skuteczność w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dużą zaletą ocenianego leku jest zatem fakt, że istnieją już dane, potwierdzające że korzyści z zastosowania dupilumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z tymi, które raportowano w ramach badań klinicznych. [51]

Ryc. 7. Mocne strony dupilumabu w kontekście oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej.



Korzyści zdrowotne z zastosowania dupilumabu obserwowane w ramach badań klinicznych przekładają się na znaczną poprawę jakości życia pacjentów, co zostało potwierdzone w ramach analizy ekonomicznej, gdzie inkrementalny zysk zdrowotny oszacowano na poziomie [redacted]. Biorąc pod uwagę, że dupilumab nie wpływa na przeżycie pacjentów, efekt ten jest zatem konsekwencją znaczącej poprawy jakości życia pacjentów wynikającej z wysokiej skuteczności leku oraz niskiej wyjściowej jakości życia związanej ze stanem zdrowia pacjentów z ciężką postacią AZS, u których brak jest możliwości zastosowania leczenia systemowego. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.1.13 Ocena efektywności preparatu Dupixent®

W analizie klinicznej potwierdzono wysoką skuteczność leczenia z zastosowaniem preparatu Dupixent® w docelowej populacji chorych w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych punktów końcowych względem komparatora odpowiadającego warunkom polskim.

Uzyskane rezultaty pochodzą z wysokiej jakości badania randomizowanego, przeprowadzonego w populacji zgodnej z wnioskowaną, a ponadto uzyskane korzystne efekty zdrowotne utrzymują się w czasie, co potwierdzono w 52-tygodniowym okresie obserwacji, a tolerancja leku przez pacjentów jest bardzo dobra.

Skuteczność preparatu potwierdzono również w innych badaniach RCT dotyczących nieco szerszej populacji pacjentów z AZS, a także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Tab. 14).

Tym samym dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii cechują się wysoką wiarygodnością, a zatem ryzyko niepewności oszacowania efektów zdrowotnych można uznać za niewielkie. Potwierdzają to aktualne wytyczne praktyki klinicznej, w których Dupixent® uzyskał najwyższą siłę zaleceń (polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2019 roku przez ekspertów Zarządów Głównych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA), Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR), europejskie wytyczne połączonych towarzystw naukowych (EDF/EADV/EAACI/ETFAD/EFA/ESDaP/ESPD/GA2LEN/UEMS z 2018 roku).

O wysokiej skuteczności preparatu Dupixent® świadczy również fakt, że FDA nadała mu status terapii przełomowej. [46-49]

[REDACTED]

Tab. 14. Najważniejsze wyniki badań dla preparatu Dupixent® stosowanego w terapii AZS [44, 51, 66].

Punkt końcowy	CAFE	CHRONOS	SOLO-1	SOLO-2	Ariens 2019	De Wijs 2019	Faiz 2019
SCORAD, średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej	-62%	-64%	-58%	-51%	Bd	bd	bd
EASI, średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej	-80%	-81%	-72%	-67%	-73%	-61%	bd
EASI50	85%	80%	69%	65%	86%	bd	87%
EASI75	63%	69%	52%	44%	62%	bd	61%
EASI90	46%	40%	36%	30%	24%	bd	32%

Wyniki oceny skuteczności po 16 tygodniach.

### 3.1.15 Podsumowanie

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła, trudna do leczenia choroba skóry, cechująca się uciążliwymi dolegliwościami, wpływającymi na pogorszenie jakości życia oraz prowadzącymi do stygmatyzacji i depresji.

AZS to poważna choroba zapalna skóry, cechująca się szeregiem uciążliwych dla pacjenta objawów. Najczęstszym, a zarazem najbardziej dokuczliwym objawem AZS, jest świąd. Uciążliwe objawy przekładają się na istotne obniżenie jakości życia pacjentów. Ponadto zmiany skórne powodują nie tylko uciążliwe dolegliwości, ale również mogą wpływać na wygląd zewnętrzny pacjenta, prowadząc do stygmatyzacji chorego, objawów depresji oraz zaburzać relacje rodzinne i społeczne.

AZS ze względu na swoją specyfikę przyczynia się do występowania szeregu powikłań takich jak wyprysk rąk i powiek, nawracające zakażenia skóry (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), nietolerancję pokarmów oraz choroby oczu, w tym zaćmę oraz zapalenia spojówek i rogówki.

**W ciężkiej postaci AZS w warunkach polskich brak jest skutecznej i dobrze tolerowanej opcji terapeutycznej, która mogłaby być stosowana do długotrwałej kontroli objawów choroby.**

W przypadku ciężkiej postaci AZS spektrum dostępnych terapii jest ograniczone praktycznie do cyklosporyny, która jednak cechuje się umiarkowaną skutecznością oraz licznymi zdarzeniami niepożądanymi, dlatego może być stosowana tylko u wybranych pacjentów (bez przeciwwskazań) i to przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące. Przewlekły i nawracający charakter choroby sprawia, że dla większości pacjentów z ciężką postacią AZS nie ma obecnie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, co biorąc pod uwagę stopień obciążenia chorobą, stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną.

**Preparat Dupixent® w terapii AZS został uznany za terapię przełomową, gdyż jest pierwszym lekiem o wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, który w istotny sposób przyczynia się do kontroli objawów choroby i poprawy jakości życia.**

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne dla najbardziej cierpiących i potrzebujących chorych z ciężką postacią AZS jest preparat Dupixent® będący pierwszym lekiem biologicznym przeznaczonym do leczenia tej jednostki chorobowej. W wysokiej jakości badaniach z randomizacją wykazano, że przyczynia się do zmniejszenia nasilenia objawów ciężkiego AZS jak i poprawy jakości życia pacjentów, a także zmniejszenia konieczności stosowania leczenia ratunkowego. Należy podkreślić, że preparat Dupixent® spełnia wszystkie kryteria terapii innowacyjnej, w tym w szczególności 1) brak alternatywy terapeutycznej, 2) wysoka potwierdzona skuteczność, 3) korzystny profil bezpieczeństwa. Ponadto, z powodu wysokich niezaspokojonych potrzeb pacjentów z AZS, a także ze względu na bardzo obiecujące wyniki efektywności został objęty przez FDA przyspieszoną procedurą rejestracji, a także uzyskał od FDA status przełomowej terapii w leczeniu AZS.



**W analizach wykorzystano wysokiej jakości dowody naukowe dotyczące skuteczności, a także odpowiadające warunkom polskim dane kosztowe oraz wskaźniki epidemiologiczne, dlatego uzyskane wyniki cechują się wysoką wiarygodnością i niskim ryzykiem niepewności oszacowania.**

Korzyści zdrowotne związane z preparatem Dupixent® zostały oszacowane w oparciu o wyniki badania randomizowanego w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, a skuteczność terapii została również potwierdzona w innych badaniach randomizowanych oraz w

warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Tym samym ryzyko niepewności związane z przeszacowaniem efektów zdrowotnych wydaje się być ograniczone. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.1.16 Bibliografia

1. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Barańska-Rybak W, Kaczmarski M, Kowalewski C, Kruszewski J, Maj J, Silny W, Śpiewak R, Petranyuk A. (2015) Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Adv Dermatol Allergol* 32(4):239-249.
2. *Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.*
3. Nowicki R. *ABC atopowego zapalenia skóry. Poznań 2015.*
4. Kasznia-Kocot J, Reichmann K, Wypych-Ślusarska A. (2014) Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry. *Medycyna Srodowiskowa - Environmental Medicine* 17(2):42-51.
5. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, Pirozzi G, Mastey V. (2016) Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74(3):491-498.
6. Simpson E, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, et al. Chronicity, Comorbidity and Life Course Impairment in Atopic Dermatitis: Insights from a Cross-Sectional Study in US Adults. P0301. Poster presented at the 25th European Academy of Dermatology and Venereology, September 28-October 2, 2016, Vienna, Austria. 2016.
7. European Federation of Allergy and Airways, Atopic Eczema, Itching for life, Quality of Life and costs for people with severe atopic eczema in Europe; [http://www.efanet.org/images/2018/EN\\_-\\_Itching\\_for\\_life\\_Quality\\_of\\_Life\\_and\\_costs\\_for\\_people\\_with\\_severe\\_atopic\\_eczema\\_in\\_Europe\\_.pdf](http://www.efanet.org/images/2018/EN_-_Itching_for_life_Quality_of_Life_and_costs_for_people_with_severe_atopic_eczema_in_Europe_.pdf) [dostęp: 27.02.2019 r.].
8. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa - Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (3.9.2019).
9. (2018) Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments[ID1048] Committee Papers. NICE.
10. ChPL Atioprin (azatiopryna) 25mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32919>.
11. ChPL Atioprin (azatiopryna) 50mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32920>.
12. ChPL Azathioprine VIS (azatiopryna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734>.
13. ChPL Imuran (azatiopryna) tabletki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3048>.
14. ChPL Ebetrexat (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21728>.
15. ChPL Jylamvo (metotreksat). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003756/WC500225925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003756/WC500225925.pdf).
16. ChPL Metex (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22966>.
17. ChPL Metex PEN (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15862>.
18. ChPL Methofill (metotreksat) roztwór. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35586>.
19. ChPL Methofill (metotreksat) tabletki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38081>.

20. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) koncentrat. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321>.
21. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) tabletki. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044>.
22. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) roztwór. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4320>.
23. ChPL Methotrexate Orion (metotreksat). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34945>.
24. ChPL Metotab (metotreksat). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29884>.
25. ChPL Metotreksat Accord (metotreksat) roztwór. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34066>.
26. ChPL Metotreksat Accord (metotreksat) koncentrat. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34067>.
27. ChPL Namaxir (metotreksat). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33884>.
28. ChPL Nordimet (metotreksat). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135520/anx\\_135520\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135520/anx_135520_pl.pdf).
29. ChPL Trexan (metotreksat) 2,5mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775>.
30. ChPL Trexan (metotreksat) 10mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21605>.
31. ChPL CellCept (mykofenolan mofetylu). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf>.
32. ChPL Myclausen (mykofenolan mofenyli). Dostęp:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001218/WC500097853.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001218/WC500097853.pdf).
33. ChPL Mycofit (mykofenolan mofenyli). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22090>.
34. ChPL Mycophenolate mofetil Stada (mykofenolan mofenyli) 250mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23354>.
35. ChPL Mycophenolate mofetil Stada (mykofenolan mofenyli) 500mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23356>.
36. ChPL Mycophenolate mofetil Alkem (mykofenolan mofenyli). Dostęp:  
[http://chpl.com.pl/data\\_files/2010-11-17\\_9\\_11\\_10\\_nycophenolate\\_mofetil\\_alkem\\_spc\\_pl\\_500\\_mg\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_9_11_10_nycophenolate_mofetil_alkem_spc_pl_500_mg_clean.pdf).
37. ChPL Mycophenolate mofetil Apotex (mykofenolan mofenyli) 250mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21334>.
38. ChPL Mycophenolate mofetil Apotex (mykofenolan mofenyli) 500mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21336>.
39. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz (mykofenolan mofenyli) 250mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18046>.
40. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz (mykofenolan mofenyli) 500mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21269>.
41. ChPL Mycophenolate mofetil Teva (mykofenolan mofenyli). Dostęp:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000882/WC500031269.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000882/WC500031269.pdf).



42. ChPL Myfenax (mykofenolan mofenyli). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000884/WC500031540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000884/WC500031540.pdf).
43. ChPL Mykofenolan mofetyli Accord (mykofenolan mofetyli). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33871>.
44. ChPL Dupixent (dupilumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004390/WC500236507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf).
45. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Gierczyński J, Budasz-Świdorska M, Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysiek M. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. 2009.
46. Sanofi And Regeneron Announce That Dupilumab Has Received FDA Breakthrough Therapy Designation In Atopic Dermatitis - Drugs.com MedNews. Dostęp: [https://www.drugs.com/clinical\\_trials/sanofi-regeneron-announce-dupilumab-has-received-fda-breakthrough-therapy-designation-atopic-16701.html](https://www.drugs.com/clinical_trials/sanofi-regeneron-announce-dupilumab-has-received-fda-breakthrough-therapy-designation-atopic-16701.html) (3.9.2019).
47. Breakthrough Therapies. Dostęp: <https://www.focr.org/breakthrough-therapies> (3.9.2019).
48. Sanofi and Regeneron Announce FDA Approval of Dupixent® (dupilumab), the First Targeted Biologic Therapy for Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - Mar 28, 2017. Dostęp: <http://www.news.sanofi.us/2017-03-28-Sanofi-and-Regeneron-Announce-FDA-Approval-of-Dupixent-R-dupilumab-the-First-Targeted-Biologic-Therapy-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Atopic-Dermatitis> (3.9.2019).
49. Wysocka M. (2018) Nowy lek na ciężką postać AZS | Portale Medyczne. Dostęp: <https://portalemedyczne.pl/index.php/nowy-lek-na-ciezka-postac-azs/> (3.9.2019).
50. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, i in. (2018) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(6):850-878.
51. [REDACTED] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2019.
52. Adult IGA Efficacy Results | DUPIXENT® (dupilumab). Dostęp: <https://www.dupixenthcp.com/atopicdermatitis/efficacy-safety/iga-clinical-trial> (5.11.2019).
53. NICE. Single Technology Appraisal (STA). Secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/documents/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-committee-papers2>.
54. NICE. Single Technology Appraisal (STA). Ustekinumab (Stelara) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in England & Wales. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/documents/psoriasis-ustekinumab-manufacturer-submission-janssencilag2>.
55. NICE. Technology Assessment Report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/documents/psoriasis-efalizumab-and-etanercept-assessment-report2>.
56. NICE. Single Technology Appraisal (STA). Adalimumab (Humira®) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/documents/psoriasis-adalimumab-appraisal-consultation-manufacturer-submission-abbott-laboratories-ltd2>.
57. NICE. Remicade® in the treatment of psoriasis in England and Wales. A Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA134/documents/psoriasis-infliximab-scheringplough-ltd2>.

[Redacted text block]

66. Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, De Bonnecaze G, Mouchon E, Cassagne M, Marguery MC, Hegazy S, Konstantinou MP, Severino M, Uthurriague C, Giordano-Labadie F, Didier A, Paul C. (2019) Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br. J. Dermatol.* 180(6):1551-1552.

## 4 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) w ramach analizy podstawowej analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez chorego oraz [REDACTED]

Perspektywy przyjęte w analizie to:

- analiza podstawowa:
  - **perspektywa płatnika publicznego:** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

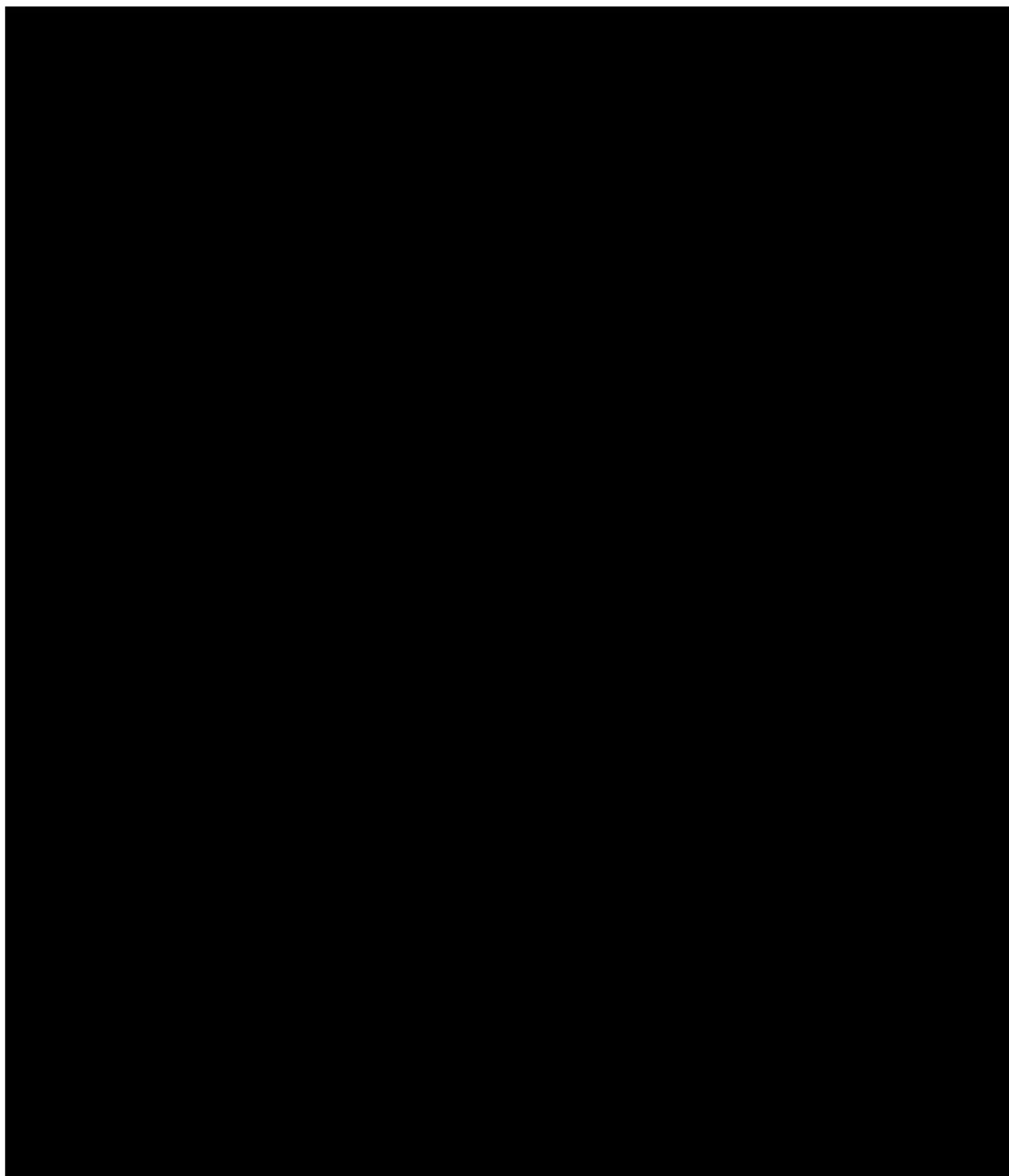
[REDACTED]

1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					
21.					
22.					
23.					
24.					
25.					
26.					
27.					

28.					
29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					



42.					
43.					
44.					
45.					
46.					
47.					
48.					
49.					
50.					

51.					
52.					
53.					
54.					
55.					
56.					
57.					
58.					
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					

65.					
66.					
67.					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5 Horyzont czasowy

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

W niniejszej ocenie, w analizie podstawowej zastosowano dożywotni horyzont czasowy [REDACTED] [REDACTED] w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie skorygowane o jakość życia, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania dupilumabu stosowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami ze stosowaniem jedynie leczenia miejscowego zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki Analizy klinicznej (patrz: ██████████ *Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry*. Analiza kliniczna, Warszawa, 2019) wskazują na przewagę skuteczności stosowania dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (stosowanie jedynie leczenia miejscowego; w odnalezionych badaniach było to placebo + miejscowe kortykosteroidy).

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

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

## 7 Metodyka

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

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego CAFE oraz badania CHRONOS-CAFE-LIKE.

### 7.1 Populacja docelowa

Populację docelową dla dupilumabu zgodnie z zapisami programu lekowego stanowią dorośli chorzy z ciężkim atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

## 7.2 Opis modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 7.3 Wyniki modelu

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

W związku z tym w modelu można zastosować analizę kosztów-użyteczności obliczając inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) jako inkrementalne koszty na inkrementalny zyskany QALY.

## 7.4 Dane kliniczne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



## 7.5 Użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7.6 Dane kosztowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 7.7 Założenia przyjęte w analizie

W analizie przyjęto następujące założenia:

[Redacted text block containing assumptions for the analysis]

## 7.8 Dyskontowanie

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

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

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

## 7.9 Analiza podstawowa i analizy wrażliwości

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

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.9.2) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 0).

### 7.9.1 Analiza podstawowa

Tab. 65. Parametry przyjęte w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość
Horyzonty czasowy	dożywotni
Źródło danych	badanie CAFE oraz CHRONOS-CAFE-LIKE
Komparator	terapia standardowa
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1





[Redacted text block]

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

## 7.10 Analiza progowa

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

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 zł.

Wyniki analizy progowej przedstawiono razem z pozostałymi wynikami analizy w rozdz. 8 oraz 9.

## 7.11 Walidacja modelu

### 7.11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych dla dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (stosowania jedynie miejscowych kortykosteroidów).

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (QUOROM)/PRISMA (PRISMA), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 13.1).

Kryteria włączenia:

■ analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla dupilumabu w porównaniu z leczeniem standardowym bez dupilumabu, [REDACTED]

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

■ brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dupilumabu w porównaniu z leczeniem standardowym bez dupilumabu, ■

- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

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

**Do 18 listopada 2019 r. zidentyfikowano 2 publikacje oceniające raporty HTA spełniające kryteria włączenia do przeglądu (NICE 2018 i SMC 2018).**

### 7.11.1.1 NICE 2018

W ramach oceny dupilumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry przez NICE przedstawiono założenia i wyniki złożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej oraz ocenę tej analizy przez Evidence Review Group (NICE 2018).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, porównującą dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niedostatecznie kontrolowanych przez terapie miejscowe, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia systemowego immunosupresyjnego, nietolerujących leczenia systemowego immunosupresyjnego lub nieskutecznie leczonych w ramach leczenia systemowego immunosupresyjnego.

W analizie zastosowano drzewo decyzyjne obejmujące początkowy 12 miesięczny okres, a następnie model Markowa z rocznym cyklem. Uwzględniono 3 możliwości leczenia: dupilumab, BSC i cyklosporynę. W drzewie decyzyjnym pacjenci byli oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach. W przypadku porównania dupilumabu z BSC chorzy otrzymujący dupilumab, którzy nie reagowali na leczenie zaprzestawali leczenia dupilumabem i stosowali BSC. Odpowiedź na leczenie dupilumabem oceniano także po 52 tygodniach. Model Markowa obejmował trzy stany: leczenie podtrzymujące dupilumabem, leczenie BSC i zgon. Chorzy, którzy nadal odpowiadają na leczenie dupilumabem po 52 tygodniach wchodzi do stanu „leczenie podtrzymujące dupilumabem”, natomiast chorzy bez odpowiedzi na leczenie stosują BSC.

Analizę przedstawiono dla dwóch populacji: chorych otrzymujących dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i chorych stosujących dupilumab w monoterapii. Jako komparator przyjęto BSC, które obejmuje emolienty, miejscowe kortykosteroidy o umiarkowanej do średniej sile działania, terapię ratunkową z zastosowaniem kortykosteroidów miejscowych o wyższej sile działania, doustnych kortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. W ramach analizy scenariuszowej dupilumab porównano z cyklosporyną.

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Stopę dyskontową przyjęto na poziomie 3,5% zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

Odpowiedź na leczenie w modelu ekonomicznym oceniano przy pomocy złożonego wyniku EASI-50 i DLQI>4. Dane zostały skumulowane dla różnych badań, a ponadto zostały także skumulowane pod kątem dopasowania do proponowanego pozycjonowania dupilumabu. W analizie uwzględniono dwie populacje: „badanie CAFE + subpopulacja zbliżona do CAFE z badania CHRONOS (CHRONOS-CAFE-LIKE)” dla chorych otrzymujących dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami oraz „subpopulacja zbliżona do CAFE z badań SOLO” dla chorych stosujących dupilumab w monoterapii.

Jakość życia w modelu uzyskano na podstawie danych EQ-5D z poziomu pacjenta z badań CAFE, CHRONOS oraz połączonych wyników z badań SOLO 1 i SOLO 2. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu zostały oszacowane po uwzględnieniu taryf dla populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. Do oszacowania użyteczności stanów uwzględnionych w modelu wykorzystano analizę regresji.

W modelu uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne obejmujące: koszt leczenia dupilumabem (koszt substancji i podania), koszt leczenia towarzyszącego (*background*), koszt leczenia zaostrzeń, koszt wizyt i koszt opieki szpitalnej. Uwzględniono także koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych. W modelu uwzględniono także koszty pośrednie obejmujące absenteizm.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 68. Wyniki analizy podstawowej (NICE 2018).

Populacja	Analiza wnioskodawcy, ICUR, £/QALY	Analiza wnioskodawcy, ICUR, PLN/QALY*	Analiza przeprowadzona przez Evidence Review Group, ICUR, £/QALY	Analiza przeprowadzona przez Evidence Review Group, ICUR, PLN/QALY*
Badanie CAFE + subpopulacja zbliżona do CAFE z badania CHRONOS	28 874	144 410	30 419	152 138
Subpopulacja zbliżona do CAFE z badań SOLO	24 703	123 550	25 749	128 781

\* kurs średni z dnia 2019-11-15 wg Narodowego Banku Polskiego (1 GBP=5,0014 PLN; NBP);

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości uzyskano wyniki na poziomie 25 770-40 823 £/QALY dla populacji z badania CAFE + CHRONOS-CAFE-LIKE oraz 22 164-33 762 £/QALY dla subpopulacji zbliżonej do CAFE z badań SOLO (w ramach oceny przez Evidence Review Group odpowiednio: 27 387-41 838 £/QALY oraz 23 651-34 126 £/QALY).

**Na podstawie przedstawionych wyników analizy ekonomicznej NICE rekomenduje stosowanie dupilumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na co najmniej 1 inną terapię systemową, taką jak cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu,**

lub w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji takiego leczenia (NICE 2018 recommendation).

### 7.11.1.2 SMC 2018

W ramach decyzji refundacyjnej dla dupilumabu w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, SMC przedstawiono założenia i wyniki złożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (SMC 2018).

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, porównując dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) u dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niedostatecznie kontrolowanych przez terapie miejscowe, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia systemowego immunosupresyjnego, nietolerujących leczenia systemowego immunosupresyjnego lub nieskutecznie leczonych w ramach leczenia systemowego immunosupresyjnego. Analizę przedstawiono dla dwóch populacji: chorych otrzymujących dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i chorych stosujących dupilumab w monoterapii. Przyjęto, że BSC w modelu obejmuje terapie stosowane w ramionach placebo w badaniach klinicznych (np. emolienty, miejscowe kortykosteroidy o umiarkowanej do średniej sile działania, terapia ratunkowa z zastosowaniem kortykosteroidów miejscowych o wyższej sile działania, doustnych kortykosteroidów lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W analizie zastosowano drzewo decyzyjne obejmujące początkowy 12 miesięczny okres, a następnie model Markowa z rocznym cyklem. W drzewie decyzyjnym pacjenci byli oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach. Chorzy otrzymujący dupilumab, którzy nie reagowali na leczenie zaprzestawali leczenia dupilumabem i stosowali BSC. Model Markowa obejmował trzy stany: leczenie podtrzymujące dupilumabem, leczenie BSC i zgon.

W fazie Markowa w modelu koszty i korzyści zdrowotne leczenia pacjentów dupilumabem były zróżnicowane w zależności od odpowiedzi na leczenie. Dla ramienia komparatora modelu Markowa koszty zostały naliczone zgodnie z odpowiedzią na leczenie, natomiast korzyści zdrowotne nie były zróżnicowane pod kątem uzyskania odpowiedzi na leczenie (wykorzystano wartość uśrednioną u chorych z odpowiedzią na leczenie i bez). Śmiertelność populacyjną przyjęto jednakowo w obu ramionach modelu, a zatem korzyści z leczenia dupilumabem były szacowane jedynie przez wpływ na jakość życia.

Odpowiedź na leczenie w modelu ekonomicznym oceniano przy pomocy złożonego wyniku EASI-50 i DLQI>4 po 16 tygodniach. Dane zostały skumulowane dla różnych badań, a ponadto zostały także skumulowane pod kątem dopasowania do proponowanego pozycjonowania dupilumabu. Z tego powodu w analizie uwzględniono dwie populacje: „badanie CAFE + subpopulacja zbliżona do CAFE z badania CHRONOS (CHRONOS-CAFE-LIKE)” dla chorych otrzymujących dupilumab w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami oraz „subpopulacja zbliżona do CAFE z badań SOLO” dla chorych stosujących dupilumab w monoterapii. Stopę dyskontową przyjęto na poziomie 3,7%.

Jakość życia w modelu uzyskano na podstawie danych EQ-5D z poziomu pacjenta spośród danych dla wszystkich chorych (bez uwzględnienia subpopulacji zbliżonej do CAFE z badania CHRONOS i subpopulacji zbliżonej do CAFE z badań SOLO). Do oszacowania użyteczności

stanów uwzględnionych w modelu wykorzystano analizę regresji. Użyteczność podstawowa wynosiła 0,66 dla chorych w grupie „badanie CAFE + subpopulacja zbliżona do CAFE z badania CHRONOS”, i wzrastała do 0,898 w przypadku odpowiedzi na leczenie dupilumabem albo do 0,797 w przypadku braku odpowiedzi lub w przypadku leczenia BSC (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie).

W modelu uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne obejmujące: koszt leczenia dupilumabem, koszt leczenia towarzyszącego (*background*), koszt leczenia zaostrzeń, koszt wizyt i koszt opieki szpitalnej. Uwzględniono także koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych (reakcje w miejscu wstrzyknięcia dupilumabu uwzględniono jako koszt jednorazowy). Analiza obejmowała również jednorazowy koszt szkolenia w zakresie samodzielnego podawania dupilumabu w oparciu o czas opieki pielęgniarskiej.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli. [REDACTED]

Tab. 69. Wyniki analizy podstawowej (SMC 2018).

Populacja	Δ koszty, £	Δ QALY	ICUR, £/QALY	ICUR, PLN/QALY*
Badanie CAFE + subpopulacja zbliżona do CAFE z badania CHRONOS	63 911	1,81	35 351	176 804
Subpopulacja zbliżona do CAFE z badań SOLO	41 532	1,41	29 504	147 561

\* kurs średni za wrzesień wg Narodowego Banku Polskiego (1 GBP=5,0014 PLN; NBP);

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości uzyskano wyniki na poziomie 32 367-44 403 £/QALY dla populacji z badania CAFE + CHRONOS-CAFE-LIKE oraz 27 888-36 052 £/QALY dla subpopulacji zbliżonej do CAFE z badań SOLO.

Po uwzględnieniu korzyści związanych z leczeniem dupilumabem takich jak: znaczna poprawa jakości życia i brak innych metod leczenia o udowodnionej korzyści SMC może zaakceptować większą niepewność w przypadku wyników analizy ekonomicznej.

**Na podstawie przedstawionych wyników analizy ekonomicznej SMC zaakceptowało dupilumab do stosowania w ramach NHS Scotland w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie systemowe immunosupresyjne (takie jak cyklosporyna) lub u których takie leczenie jest uznane za nieodpowiednie.**

### 7.11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

Kryteria włączenia:

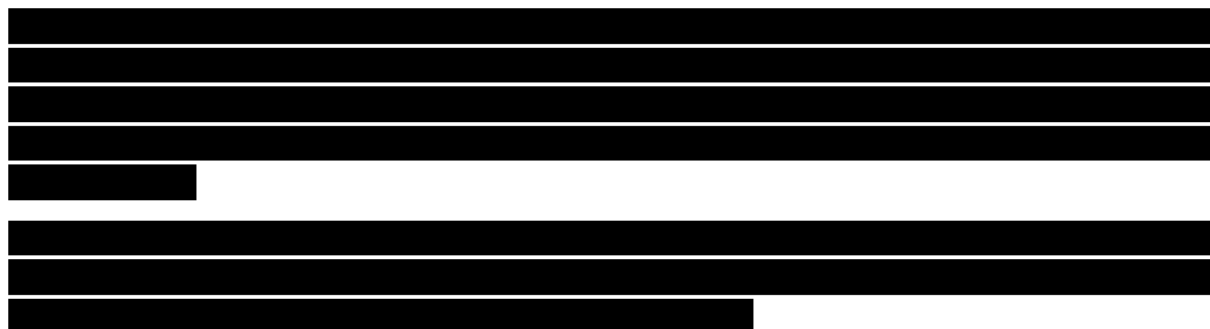
- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena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

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

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

W wyniku przeglądu przeprowadzonego w dniu 18 listopada 2019 r. zidentyfikowano 13 badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Ostatecznie do przeglądu włączono 5 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniające kryteria niniejszego przeglądu (patrz tabela poniżej).

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no text is visible.

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanego dzięki stosowaniu dupilumabu w skojarzeniu z leczeniem miejscowym w porównaniu do stosowania samego leczenia miejscowego.

## 8.1 Perspektywa NFZ

### 8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry zastosowanie dupilumabu pozwala na wydłużenie życia [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia standardowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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





[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Section Header]

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

[Redacted Section Header]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted Text Block]

[Redacted Section Header]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text lines]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text lines]

[Redacted text lines]

[Redacted text lines]

[Redacted header text]

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

## 10 Ograniczenia i dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11 Wyniki końcowe

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

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

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

## 12 Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 13 Aneks

### 13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

#### 13.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową dupilumabu w porównaniu z leczeniem standardowym bez dupilumabu, w populacji dorosłych chorych z atopowym zapaleniem skóry.

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 18.11.2019 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

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

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

Do 18 listopada 2019 r. zidentyfikowano 2 publikacje oceniające raporty HTA spełniające kryteria włączenia do przeglądu (NICE 2018 i SMC 2018).

Tab. 122. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.11.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	229 993
#2	Cost allocation [mh]	2 000
#3	Cost-benefit analysis [mh]	78 565
#4	Cost control [mh]	32 688
#5	Cost savings [mh]	11 495
#6	Cost of illness [mh]	25 968
#7	Cost sharing [mh]	4 400

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	229 993
#9	dupilumab [NM]	171
#10	dupilumab	492
#11	SAR231893	492
#12	Dupixent	492
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	492
#14	#8 AND #13	4

Tab. 123. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.11.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	82 228
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	145 336
#3	'Cost of illness'/exp	18 546
#4	'Cost control'/exp	66 311
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 387
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	286 005
#7	'dupilumab'/exp	1 283
#8	dupilumab	1 337
#9	SAR231893	11
#10	Dupixent	55
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 345
#12	#6 AND #11	25

Tab. 124. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 18.11.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 079
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 621
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	568
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	416
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	808
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	10 079
#8	dupilumab	258
#9	SAR231893	41
#10	Dupixent	6
#11	#8 OR #9 OR #10	269

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	#7 and #11	1

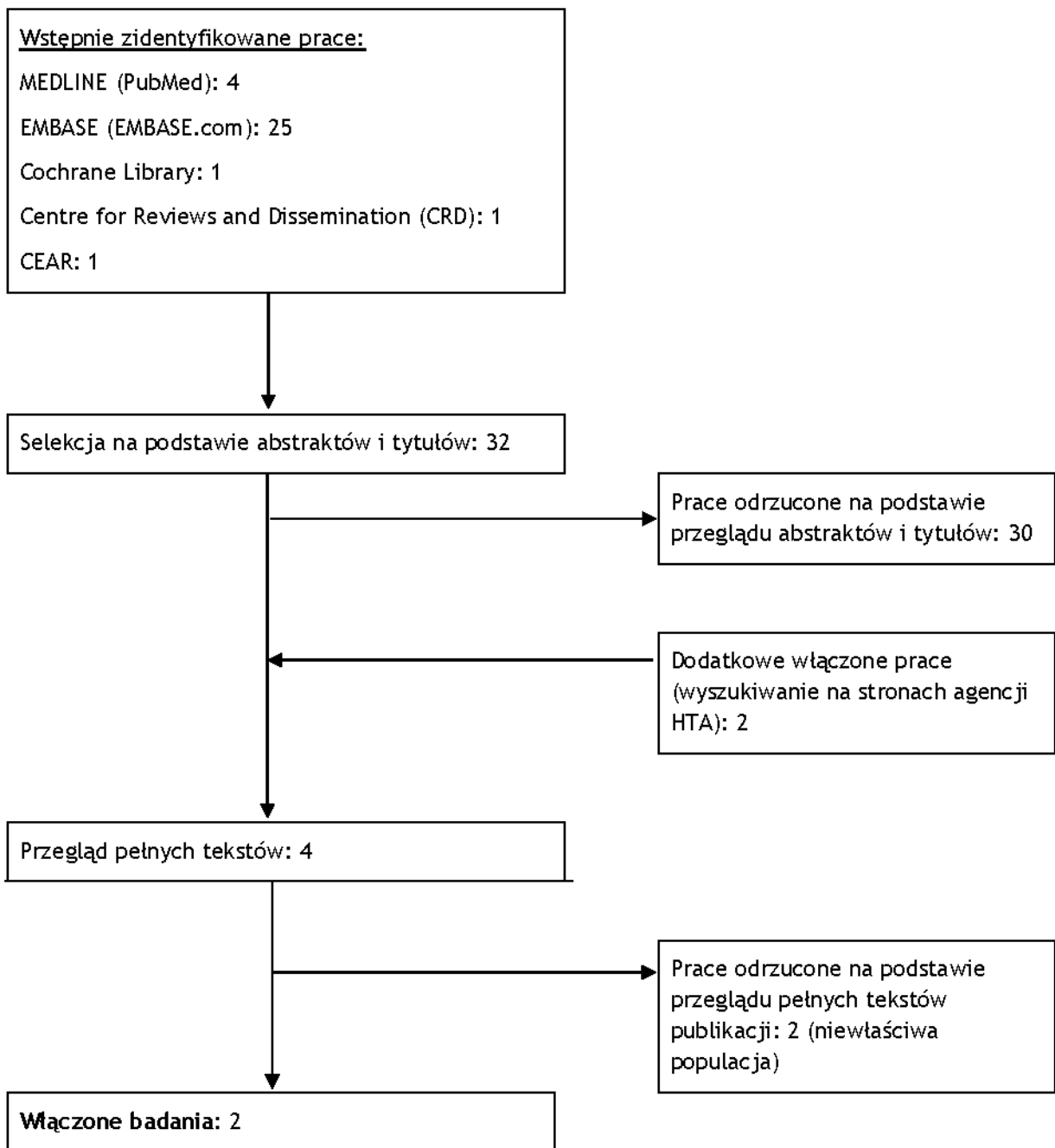
Tab. 125. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 18.11.2019 r.

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

Tab. 126. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 18.11.2019 r.

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

Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



### 13.1.2 Spis badań włączonych

Tab. 127. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	NICE 2018	NICE. Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] Committee Papers. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers</a> [dostęp 18.11.2019 r.]
2	SMC 2018	SMC. Dupilumab (Dupixent). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/</a> [dostęp 18.11.2019 r.]

### 13.1.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 128. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Kuznik A, Bégo-Le-Bagousse G, Eckert L, Gadkari A, Simpson E, Graham CN, Miles L, Mastey V, Mahajan P, Sullivan SD. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2017 Dec;7(4):493-505.	Niewłaściwa populacja
2	Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2018 Jul 1;17(7):750-756.	Niewłaściwa populacja

## 13.2 Przegląd systematyczny użyteczności

### 13.2.1 Strategia wyszukiwania

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

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

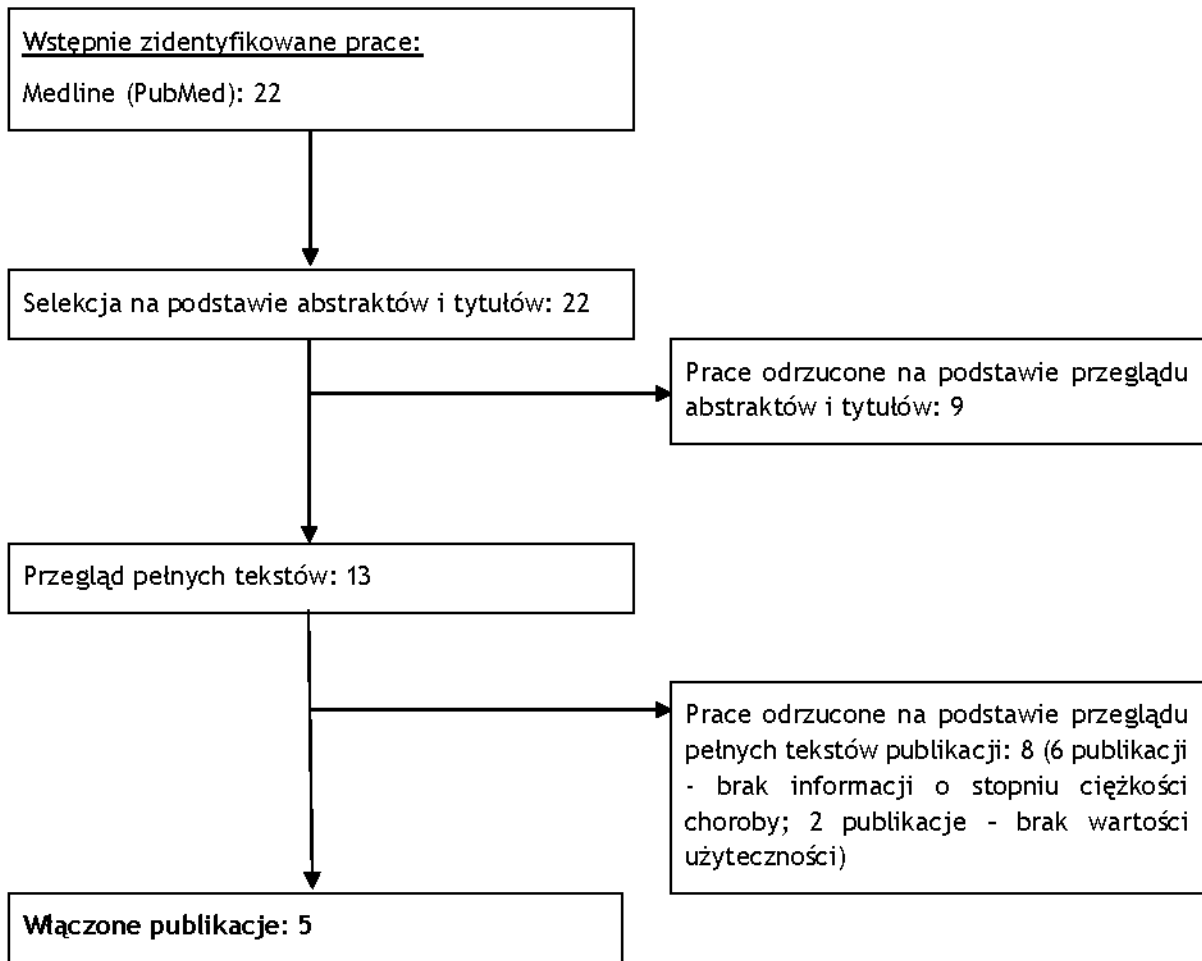
Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 18.11.2019 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

**Tab. 129. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.11.2019 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	atopic dermatitis [MH]	19 193
#2	Atopic	40 745
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	125 287
#4	#2 AND #3	28 422
#5	#1 OR #4	28 422
#6	EQ-5D OR EQ5D OR euroqol	10 068
#7	#5 AND #6	22

Ryc. 31. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



### 13.2.2 Spis badań włączonych

Tab. 130. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Wollenberg A, Kataoka Y, Remitz A, Beisert S, Mastey V, Ardeleanu M, Chen Z, Gadkari A, Chao J, Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2, J Dermatolog Treat. 2019 Jun 9:1-9. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności
2	Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study Atopic Health. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jun;28(6):719-26.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
3	Lee SH, Lee SH, Lee SY, Lee B, Lee SH, Park YL. Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea. Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12;98(1):89-97.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby

### 13.2.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 131. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Wollenberg A, Kataoka Y, Remitz A, Beisert S, Mastey V, Ardeleanu M, Chen Z, Gadkari A, Chao J, Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2, J Dermatolog Treat. 2019 Jun 9:1-9. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności
2	Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study Atopic Health. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jun;28(6):719-26.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
3	Lee SH, Lee SH, Lee SY, Lee B, Lee SH, Park YL. Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea. Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12;98(1):89-97.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Nguyen SH, Nguyen LH, Vu GT, Nguyen CT, Le THT, Tran BX, Latkin CA, Ho CSH, Ho RCM, Health-Related Quality of Life Impairment among Patients with Different Skin Diseases in Vietnam: A Cross-Sectional Study, <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2019 Jan 23;16(3). pii: E305. doi: 10.3390/ijerph16030305.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
5	Song HJ, Park H, Park SY, Lee EK, Ha SY, Park SY, Bae EJ, Ku H, Estimation of Health Utilities Based on the Response to Treatment in Atopic Dermatitis: a Population-based Study, <i>Clin Ther</i> . 2019 Apr;41(4):700-713. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.02.007. Epub 2019 Feb 28.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
6	Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, Franzke N, Augustin M. Therapeutic benefits in atopic dermatitis care from the patients' perspective: results of the German national health care study 'Atopic Health'. <i>Dermatology</i> . 2014;228(4):350-9.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
7	Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, Eckert L, Akinlade B, Graham NMH, Pirozzi G, Ardeleanu M, Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2), <i>J Dermatol Sci</i> . 2019 May; 94(2): 266-275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002. Epub 2019 Mar 12.	Brak wartości użyteczności
8	Vinding GR, Knudsen KM, Ellervik C, Olesen AB, Jemec GB. Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. <i>Dermatology</i> . 2014;228(3):261-8.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby

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

MODUŁ EPIDEMIOLOGICZNY	LICZBA RESPONDENTÓW/ TYP OŚRODKA	PORADNIA	PORADNIA PRZYSZPITALNA	ŁĄCZNIE:
ANALIZA DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ	LEKARZE (DERMATOLODZY), opisujący pacjentów i prowadzący ewidencję	70	25	95
	PACJENCI Z UMIARKOWANYM NASILENIEM AZS W OSTATNIM ROKU	254	97	351
	PACJENCI Z CIĘŻKIM NASILENIEM AZS W OSTATNIM ROKU	243	106	349
	W sumie, pacjentów w analizie dokumentacji:	497	203	700
ANKIETA PACJENTÓW DOT. KOSZTÓW I JAKOŚCI ŻYCIA	PACJENCI Z UMIARKOWANYM NASILENIEM AZS W OSTATNIM ROKU	128	50	178
	PACJENCI Z CIĘŻKIM NASILENIEM AZS W OSTATNIM ROKU	125	64	189
	W sumie, pacjentów:	253	114	367

MODUŁ DODATKOWY	LICZBA RESPONDENTÓW/ TYP OŚRODKA	PORADNIA	PORADNIA PRZYSZPITALNA	ŁĄCZNIE:
ANALIZA DOKUMENTACJI MED..	PACJENCI PO NIEPOWODZENIU LECZENIA CYKLOSPORYNĄ W OSTATNICH 2 LATACH	2	36	38
WYWIAD Z LEKARZEM		72	25	97

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

*Health Technology Assessment 2009; Vol. 13; No. 24*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 13.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 132. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 8.1.4;	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2 (PSA); 8.1.2 (DSA);	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.11.1, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1,, 8.1.4;	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1,, 8.1.4;	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, , 8.1.4;	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1,;	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1;	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.4;	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?		tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?		nie dotyczy

5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	█	█
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	█	█
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	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,		tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;		tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?		tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	7.9.2, 8.1.2;	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto brak dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	13.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.9.2 oraz podrozdziały rozdz. 0	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	podrozdziały rozdz. 0	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2;	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	8.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	8.2	tak, w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	3.1, 8.1.2, 8.1.2, 8.1.4;	tak

12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności , zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	patrz Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO. ....	12
[REDACTED] .....	16
[REDACTED] .....	16
Tab. 4. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków systemowych w terapii AZS.....	21
[REDACTED] .....	27
[REDACTED] .....	28
[REDACTED] .....	29
[REDACTED] .....	29
[REDACTED] .....	29
[REDACTED] .....	30
[REDACTED] .....	31
[REDACTED] .....	31
[REDACTED] .....	32
Tab. 14. Najważniejsze wyniki badań dla preparatu Dupixent® stosowanego w terapii AZS [44, 51, 66]. ....	35
[REDACTED] .....	45
[REDACTED] .....	46
[REDACTED] ...	47
[REDACTED] .....	49
[REDACTED] .....	50
[REDACTED] .....	51
[REDACTED] .....	51
[REDACTED] .....	52
[REDACTED] .....	53
[REDACTED] .....	55
[REDACTED] .....	57

[REDACTED]	57
[REDACTED]	58
[REDACTED]	58
[REDACTED]	59
[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	79
[REDACTED]	81
[REDACTED]	83
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87
[REDACTED]	87
[REDACTED]	88
[REDACTED]	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	93

[REDACTED]	94
[REDACTED]	94
[REDACTED]	95
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	99
[REDACTED]	100
[REDACTED]	101
[REDACTED]	102
[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	104
[REDACTED]	106
Tab. 65. Parametry przyjęte w analizie podstawowej.	108
[REDACTED]	110
[REDACTED]	112
Tab. 68. Wyniki analizy podstawowej (NICE 2018).	115
Tab. 69. Wyniki analizy podstawowej (SMC 2018).	117
[REDACTED]	119
[REDACTED]	120
[REDACTED]	120
[REDACTED]	121
[REDACTED]	121
[REDACTED]	122
[REDACTED]	123
[REDACTED]	124
[REDACTED]	124
[REDACTED]	124
[REDACTED]	125
[REDACTED]	125
[REDACTED]	127
[REDACTED]	127

[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	129
[REDACTED]	130
[REDACTED]	131
[REDACTED]	131
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132
[REDACTED]	132
[REDACTED]	133
[REDACTED]	134
[REDACTED]	135
[REDACTED]	135
[REDACTED]	135
[REDACTED]	136
[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
[REDACTED]	138
[REDACTED]	139
[REDACTED]	139
[REDACTED]	139
[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
[REDACTED]	142
[REDACTED]	142
[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	143
[REDACTED]	145
[REDACTED]	145
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146

.....	146
.....	146
.....	147
.....	149
.....	152
Tab. 122. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.11.2019 r. ....	160
Tab. 123. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.11.2019 r. ....	161
Tab. 124. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 18.11.2019 r. ....	161
Tab. 125. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 18.11.2019 r. ....	162
Tab. 126. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 18.11.2019 r. ....	162
Tab. 127. Spis badań włączonych do przeglądu. ....	164
Tab. 128. Spis badań wykluczonych z przeglądu. ....	164
Tab. 129. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.11.2019 r. ....	165
Tab. 130. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	167
Tab. 131. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	167
Tab. 132. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). ....	176



## Spis rysunków

Ryc. 1. Nasilenie dolegliwości skórnych w przebiegu AZS zgłaszane wśród uczestników polskiego badania ankietowego Kasznia-Kocot 2014 [4].	18
Ryc. 2. Objawy występujące w ciągu jednego tygodnia w przebiegu zaostrzenia AZS raportowane przez pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej [5].	18
Ryc. 3. Obciążenie chorobą ocenione przez 71 polskich pacjentów z AZS (Kasznia-Kocot 2014 [4]).	19
[Redacted]	25
Ryc. 5. Zmniejszenie nasilenia choroby, poprawa jakości życia oraz zmniejszenie konieczności stosowania leczenia ratunkowego obserwowane po 16 tygodniach terapii u pacjentów z badania CAFE [51].	26
[Redacted]	27
Ryc. 7. Mocne strony dupilumabu w kontekście oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej.	28
Ryc. 8. [Redacted]	60
[Redacted]	73
[Redacted]	73
[Redacted]	82
[Redacted]	83
[Redacted]	85
[Redacted]	122
[Redacted]	123
[Redacted]	126
[Redacted]	126
[Redacted]	129
[Redacted]	130
[Redacted]	133
[Redacted]	134
[Redacted]	137
[Redacted]	137
[Redacted]	140

[REDACTED]	141
[REDACTED]	144
[REDACTED]	144
[REDACTED]	148
[REDACTED]	148
Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA). ....	163
Ryc. 31. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	166

## Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2019.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2019.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Ara 2011** Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011;14(4):539-45.
- ATOPIC** Refundacja maści Protopic, Artykuł opublikowany 1 stycznia 2005 (ostatnia modyfikacja 19 listopada 2016); [https://www.atopowe.pl/atopedia/refundacja\\_maści\\_protopic/](https://www.atopowe.pl/atopedia/refundacja_maści_protopic/) [dostęp: 18.11.2019 r.]
- AWA 2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczycyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4350.5.2016., AOTMiT, 3 czerwca 2016 r.
- CAFE** de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C.H, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)\*, *British Journal of Dermatology*, 2018, 178, pp 1083-1101.
- CEAR** Cost-Effectiveness Analysis Registry. <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx>
- CHRONOS** Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2017, 389 (10086): 2287-2303.
- [redacted]
- EMA** Strona internetowa European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- GUS** Główny Urząd Statystyczny, <https://stat.gov.pl/> [dostęp: 30.11.2019 r.]
- INFARMA 2014** Władysiek M, Szmurło D, Kostrzewska K. (2014) Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. *Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje*. HTA Consulting. [https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport\\_Koszty\\_posrednie\\_w\\_ocenie\\_tehnologii\\_medycznych\\_01.pdf](https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf) [dostęp: 20.11.2019 r.]
- McKenna 2009** McKenna C, McDaid C, Suekarran S, Hawkins N, Clazton K, Light K, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis - *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 24
- Mihara 2019** Mihara R, Kabashima K, Furue M, Nakano M, Ruzicka T. Nemozumab in moderate to severe atopic dermatitis: An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol*, 2019, 46(8):662-671.

<b>NICE 2018</b>	NICE. Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] Committee Papers. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers</a> [dostęp 18.11.2019 r.]
<b>NICE 2018 recommendation</b>	NICE. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. Technology appraisal guidance [TA534]. Published date: 01 August 2018. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/chapter/1-Recommendations</a> [dostęp 18.11.2019 r.]
<b>Nowicki 2019a</b>	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia; <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2019; 6, 3: 69-80.
<b>Nowicki 2019b</b>	Nowicki R.J, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapii atopowego zapalenia skóry; <i>Dermatol Rev/Przeł Dermatol</i> 2019, 106.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r</a> , dostęp: 18.11.2019 r.
<b>PRISMA</b>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
<b>QUOROM</b>	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet</i> 1999;354:1896-900.
<b>Reed 2018</b>	Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2018 Nov 1;39(6):406-410. doi: 10.2500/aap.2018.39.4175.
<b>SIGN Search filters</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <a href="http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ">http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ</a>
<b>SMC 2018</b>	SMC. Dupilumab (Dupixent). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/</a> [dostęp 18.11.2019 r.]
<b>Thyssen 2018</b>	Thyssen J.P., Hamann C. R., Linneberg A. et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide, <i>Allergy.</i> 2018 Jan;73(1):214-220. doi: 10.1111/all.13231. Epub 2017 Aug 2.
<b>Ustawa refundacyjna</b>	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)
<b>Welz 2016</b>	Welz-Kubiak K, Reich A. Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry. <i>Forum Derm.</i> 2016; 2: 1, 20-23
<b>Wollenberg 2018a</b>	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, <i>JEADV</i> , 2018, 32, 5: 657 - 682.
<b>Wollenberg 2018b</b>	Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, <i>JEADV</i> , 2018, 32, 6: 850 - 878.

