



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska sp. z o.o.

Warszawa, 22.12.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	27
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności	32
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	33
7.5. Horyzont czasowy w modelu	34
7.6. Dyskontowanie.....	36
8. Analiza kosztów.....	37
8.1. Koszty leków	38
8.1.1. Upadacytynib	38

8.1.2. Dupilumab.....	40
8.1.3. Najlepsze leczenie wspomagające.....	40
8.1.4. Leczenie zaostrzeń choroby.....	42
8.1.5. Zestawienie kosztów leków	44
8.2. Koszty podania leków.....	44
8.3. Koszty monitorowania leczenia	45
8.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.....	46
8.5. Całkowity koszt różniący	48
9. Założenia i dane wejściowe	50
10. Wyniki analizy	65
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	65
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	70
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	72
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	73
13. Walidacja modelu	74
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	74
13.2. Walidacja konwergencji.....	77
13.3. Walidacja zewnętrzna	77
14. Ograniczenia i założenia	78
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	80
16. Dyskusja	82
17. Załączniki	83

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	83
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	83
17.1.2. Strategia wyszukiwania	83
17.1.3. Selekcja badań.....	84
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	86
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	86
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	88
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	88
17.2.2. Strategia wyszukiwania	88
17.2.3. Selekcja badań.....	89
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	91
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	91
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach nowej grupy limitowej	92
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy	96
18. Spis tabel	132
19. Spis rysunków	136
20. Bibliografia.....	137

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
AZS	atopowe zapalenie skóry
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DUPI	dupilumab
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i> – wskaźnik obszaru i nasilenia wyprysku
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
IGA	ang. <i>Investigators' Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
JAK	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinazy Janusowe
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
POEM	ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> – pomiar wyprysku ukierunkowany na pacjenta
PO-SCORAD	ang. <i>Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis</i> – punktacja atopowego zapalenia skóry ukierunkowana na pacjenta
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTG	badanie rentgenowskie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TCI	ang. <i>topical calcineurin inhibitors</i> – miejscowe inhibitory kalcyneuryny
UPA	upadacytynib
vIGA-AD	ang. <i>Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</i> – zatwierdzona globalna ocena badacza dotycząca atopowego zapalenia skóry
WP-NRS	ang. <i>Worst Pruritus Numerical Rating Scale</i> – numeryczna skala oceny najgorszego świądu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq™ (upadacytynib, UPA) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią osoby w wieku od 12 r.ż. chore na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego AZS*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej.

Zgodnie z obecną praktykę kliniczną w niniejszym opracowaniu upadacytynib porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. dupilumabem oraz najlepszym leczeniem wspomagającym obejmującym kontynuację dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny) w połączeniu z terapią emolientową. Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej, wskazanie refundacyjne dupilumabu oraz dostępność wyników badań klinicznych, wnioskowaną interwencję porównano z powyższymi komparatorami w ramach 3 oddzielnych subpopulacji:

- ⊕ dorosłych z ciężką postacią AZS (porównanie z dupilumabem);
- ⊕ dorosłych z umiarkowaną postacią AZS (porównanie z BSC);
- ⊕ młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (porównanie z BSC);

Do oceny opłacalności stosowania upadacytynibu względem komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊕ koszty upadacytynibu;
- ⊕ koszty pozostałych leków stosowanych w programie lekowym (dupilumabu);
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty najlepszego leczenia wspomagającego;
- ⊕ koszty leczenia zaostrzeń choroby;
- ⊕ koszty monitorowania leczenia;
- ⊕ koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;

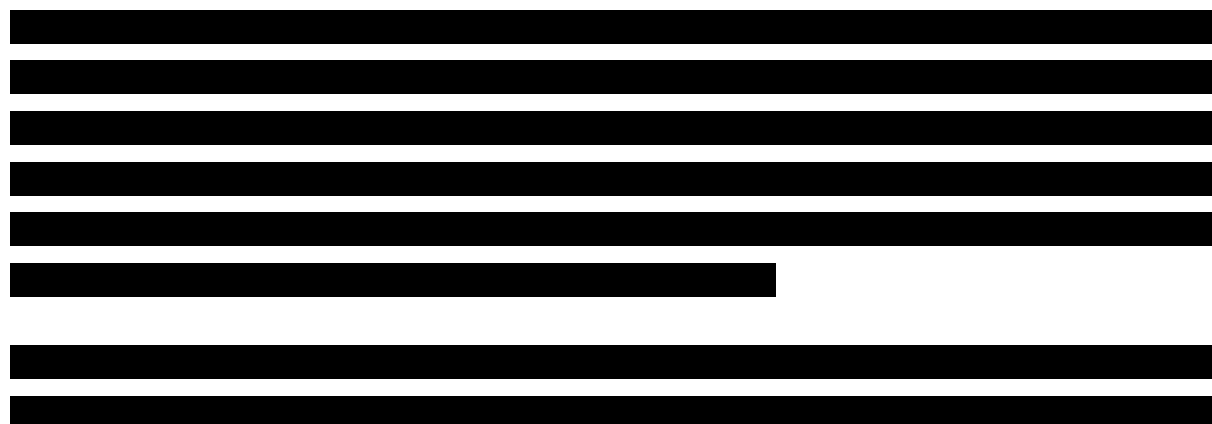
Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak pamiętać, że obecnie chorzy z populacji, w ramach których wykonano porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym, nie mają dostępu do jakiegokolwiek aktywnej terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła, nawrotowa choroba, której objawy wpływają na wszystkie aspekty życia chorych, którzy często nie są w stanie pracować czy utrzymywać relacji społecznych. Wiele skutecznych terapii nie jest w Polsce obecnie refundowanych, w związku z czym w rozpatrywanej populacji docelowej istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. W przypadku AZS konieczne jest udostępnienie nowoczesnych metod leczenia, aby maksymalnie skutecznie kontrolować stan zapalny i umożliwić chorym prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie. Dostęp do nowoczesnych terapii pozwoli zredukować koszty wynikające ze zwolnień lekarskich, hospitalizacji czy świadczeń rentowych. Może także poprawić produktywność i zdolność chorych do pracy.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach *Analizy klinicznej* wskazują na istotne statystycznie przewagi terapii UPA względem komparatorów w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności leczenia. Upadacytynib stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną u chorych z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rinvoq™ będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na AZS. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy w przypadku dorosłych chorych z ciężką postacią choroby mogli dotychczas stosować terapię z wykorzystaniem dupilumabu, a w przypadku pozostałej części populacji docelowej nie mieli dostępu do aktywnej terapii, będą mogli zastosować leczenie upadacytynibem.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie upadacytynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie upadacytynibu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytynibu (Rinvoq™, UPA) w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry w ramach programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ osoby w wieku od 12 r.ż. chore na atopowe zapalenie skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które kwalifikują się do leczenia ogólnego; pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowego *Projektu programu lekowego AZS*;

Interwencja:

- ⊕ upadacytynib (UPA);

Komparatory:

- ⊕ dupilumab (w populacji dorosłych z ciężką postacią AZS);
- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające obejmujące kontynuację dotychczasowego leczenia (w tym stosowanie kortykosteroidów oraz inhibitorów kalcyneuryny) w połączeniu z terapią emolientową (w populacji dorosłych z umiarkowaną postacią AZS oraz młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS);

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności UPA oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto przede wszystkim na danych z badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, przeglądu badań do oceny jakości życia oraz przeglądu literatury.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo, jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej w populacjach dorosłych chorych (z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS) przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek dorosłych chorych włączanych do modelu wynosi ok. 37 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*], przyjęto, że ok. 63-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS – rozdział 7.5.

W przypadku populacji młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS w analizie ekonomicznej przyjęto 6-letni horyzont czasowy (przedział wiekowy od początku 12. do końca 17. roku życia).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności upadacytynibu względem BSC oraz dupilumabu została wykonana na podstawie wyników 2 randomizowanych badań klinicznych (*Ad Up* i *Heads Up*), które pozwoliły na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii medycznej i komparatorów.

Badania *Ad Up* i *Heads Up* to wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, randomizowane badania fazy III. W badaniu *Ad Up* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UPA 15 mg+BSC, UPA 30 mg+BSC vs PLC+BSC. Z kolei w badaniu *Heads Up* porównywano skuteczność UPA 30 mg vs DUPI 300 mg.

Ocenę skuteczności w ramach badania *Ad Up* przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ pierwszorzędowych:
 - ⊗ odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu;
 - ⊗ odpowiedź vIGA-AD w 16. tygodniu.
- ⊗ drugorzędowych:
 - ⊗ odpowiedź EASI-75 w 4. tygodniu;
 - ⊗ odpowiedź EASI-75 w 2. tygodniu;
 - ⊗ odpowiedź EASI-90 w 16. tygodniu;
 - ⊗ odpowiedź EASI-90 w 4. tygodniu;
 - ⊗ odpowiedź EASI-100 w 16. tygodniu;
 - ⊗ zmiana wyniku wg EASI w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
 - ⊗ poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt względem wartości początkowych w 16. tygodniu:
 - ⊗ poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt względem wartości początkowych w 4. tygodniu;
 - ⊗ poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt względem wartości początkowych w 1. tygodniu;
 - ⊗ zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych.

Ocenę skuteczności w ramach badania *Heads Up* przeprowadzono natomiast dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ pierwszorzędowych:
 - ⊗ odpowiedź EASI-75 w 16. tygodniu;
- ⊗ drugorzędowych:
 - ⊗ zmiana wyniku wg WP-NRS w 16. tygodniu względem wartości początkowych;
 - ⊗ odpowiedź EASI-100 w 16. tygodniu;
 - ⊗ odpowiedź EASI-90 w 16. tygodniu;
 - ⊗ zmiana wyniku wg WP-NRS w 4. tygodniu względem wartości początkowych;
 - ⊗ odpowiedź EASI-75 w 2. tygodniu;
 - ⊗ zmiana wyniku wg WP-NRS w 1. tygodniu względem wartości początkowych;
 - ⊗ poprawa wyniku wg WP-NRS o ≥ 4 pkt w 16. tyg. względem wartości początkowych u chorych z WP-NRSS ≥ 4 pkt na początku badania.

Wyniki badań *Ad Up* oraz *Heads Up* potwierdzają istotną statystycznie wyższą skuteczność płynącą ze stosowania upadacytynibu względem DUPI oraz BSC w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza bezpieczeństwa terapii UPA względem BSC oraz DUPI została wykonana na podstawie wyników tych samych 2 badań klinicznych, które wykorzystano w ocenie skuteczności leczenia. Wśród punktów końcowych uwzględnionych w analizie profilu bezpieczeństwa znalazły się:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ⊗ zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia
- ⊗ wyniki parametrów laboratoryjnych.

Wyniki badań klinicznych w zakresie przedstawionych wyżej punktów końcowych wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa, który nie różni się pod względem rodzaju występujących zdarzeń niepożądanych od tego obserwowanego w innych wskazaniach. Na podstawie

dostępnych danych uznano także, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rinvoq™ jest pozytywny.

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych (stosujących wnioskowaną interwencję oraz leczenie z wykorzystaniem komparatora) nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* jako parametr skuteczności terapii, w niniejszym raporcie odstępiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazaną w ramach *Analizy klinicznej* przewagę w skuteczności wnioskowanej interwencji nad komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Należy podkreślić, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatora dotychczas refundowanego we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstępiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako

trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w ok. 63-letnim horyzoncie czasowym w populacjach dorosłych chorych (z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS) oraz w 6-letnim horyzoncie czasowym w przypadku populacji młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto taką długość horyzontu czasowego, która pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami w uwzględnianej populacji docelowej.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono następujące stany:

1. Brak odpowiedzi na leczenie (tj. niezyskanie co najmniej 50% poprawy wyniku w skali EASI względem wartości sprzed leczenia zgodnie z kryteriami braku adekwatnej odpowiedzi z wnioskowanego *Projekt programu lekowego AZS*¹);
2. Stany odpowiedzi na leczenie:
 - ⊕ $50 \leq \text{EASI} < 75$ (uzyskanie co najmniej 50% i mniejszej niż 75% poprawy wyniku w skali EASI względem wartości sprzed leczenia);
 - ⊕ $75 \leq \text{EASI} < 90$ (uzyskanie co najmniej 75% i mniejszej niż 90% poprawy wyniku w skali EASI względem wartości sprzed leczenia);
 - ⊕ $90 \leq \text{EASI} \leq 100$ (uzyskanie co najmniej 90% poprawy wyniku w skali EASI względem wartości sprzed leczenia);

3. ZGON

Chory wchodzi do modelu w stanie braku odpowiedzi na leczenie i rozpoczyna terapię z wykorzystaniem wnioskowanej technologii lub komparatora (I linia). W zależności od skuteczności terapii pacjent może uzyskać odpowiedź na leczenie (tj. co najmniej 50% poprawę wyniku w skali EASI względem wartości sprzed leczenia) i przejść do jednego z 3 stanów odpowiedzi (w zależności od wyniku w skali EASI) lub nie odpowiedzieć na leczenie i pozostać w stanie braku odpowiedzi. Okres pierwszych 16 tygodni terapii to najbardziej dynamiczny czas kształtowania się wskaźników odpowiedzi na leczenie, w związku z tym przyjęto, że w tym okresie chory może w sposób dowolny zmieniać stany w modelu (w tym wędrować pomiędzy stanami odpowiedzi czy też po uzyskaniu odpowiedzi $50 \leq \text{EASI} < 75$, $75 \leq \text{EASI} < 90$ czy $90 \leq \text{EASI} \leq 100$ wrócić do stanu braku odpowiedzi na leczenie). Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego AZS* oraz *Programu lekowego AZS* po 16 tygodniach skuteczność terapii jest oceniana i w zależności od stanu, w którym aktualnie znajduje się chory, może kontynuować leczenie z wykorzystaniem tej samej terapii (stany $50 \leq \text{EASI} < 75$, $75 \leq \text{EASI} < 90$, $90 \leq \text{EASI} \leq 100$) lub przejść na kolejną, tj. II linię leczenia (stan braku odpowiedzi). Chory, który przeszedł na kolejną linię leczenia, stosuje BSC w stanie braku odpowiedzi do końca horyzontu czasowego analizy.

¹ Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami *Programu lekowego AZS* wśród kryteriów koniecznych do stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie DUPI poza nieosiągnięciem wyniku EASI50 znajduje się również niezyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji. Biorąc pod uwagę fakt, że zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego AZS* kryteria zakończenia leczenia UPA są bardziej restrykcyjne, przyjęcie w stanie braku odpowiedzi na leczenie jedynie kryterium EASI-50 należy uznać za podejście konserwatywne.

Chory, który kontynuuje I linię leczenia, bezpośrednio po pierwszej ocenie skuteczności znajduje się w jednym z 3 stanów: $50 \leq \text{EASI} < 75$, $75 \leq \text{EASI} < 90$, $90 \leq \text{EASI} \leq 100$. Od tego momentu nie wędruje już pomiędzy stanami odpowiedzi, może natomiast wrócić do stanu braku odpowiedzi na leczenie, w którym pozostaje do końca horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego AZS* oraz *Programu lekowego AZS* po każdym kolejnych 3 miesiącach (w modelu przyjęto okres 13 tygodni) skuteczność terapii jest ponownie oceniana i w zależności od stanu, w którym aktualnie znajduje się chory, może kontynuować leczenie z wykorzystaniem I linii (stany $50 \leq \text{EASI} < 75$, $75 \leq \text{EASI} < 90$, $90 \leq \text{EASI} \leq 100$) lub przejść na kolejną linię leczenia (stan braku odpowiedzi). Chory, który przeszedł na II linię leczenia, stosuje BSC w stanie braku odpowiedzi do końca horyzontu czasowego analizy.

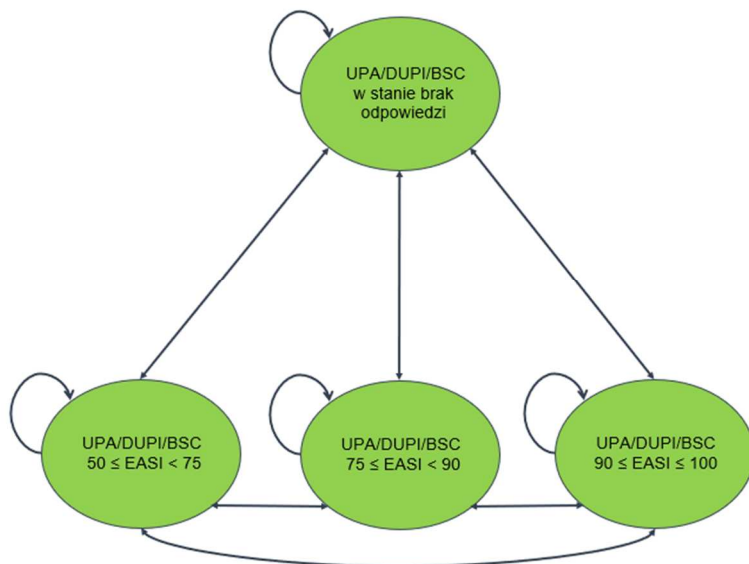
Należy zaznaczyć, że wszystkie założenia związane z modelowaniem I linii leczenia dotyczą zarówno aktywnych terapii (UPA, DUPI), jak i BSC.

Stan ZGON jest stanem końcowym a zarazem pochłaniającym, ponieważ chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu ZGON mogą przejść chorzy w każdym cyklu ze wszystkich pozostałych stanów modelu.

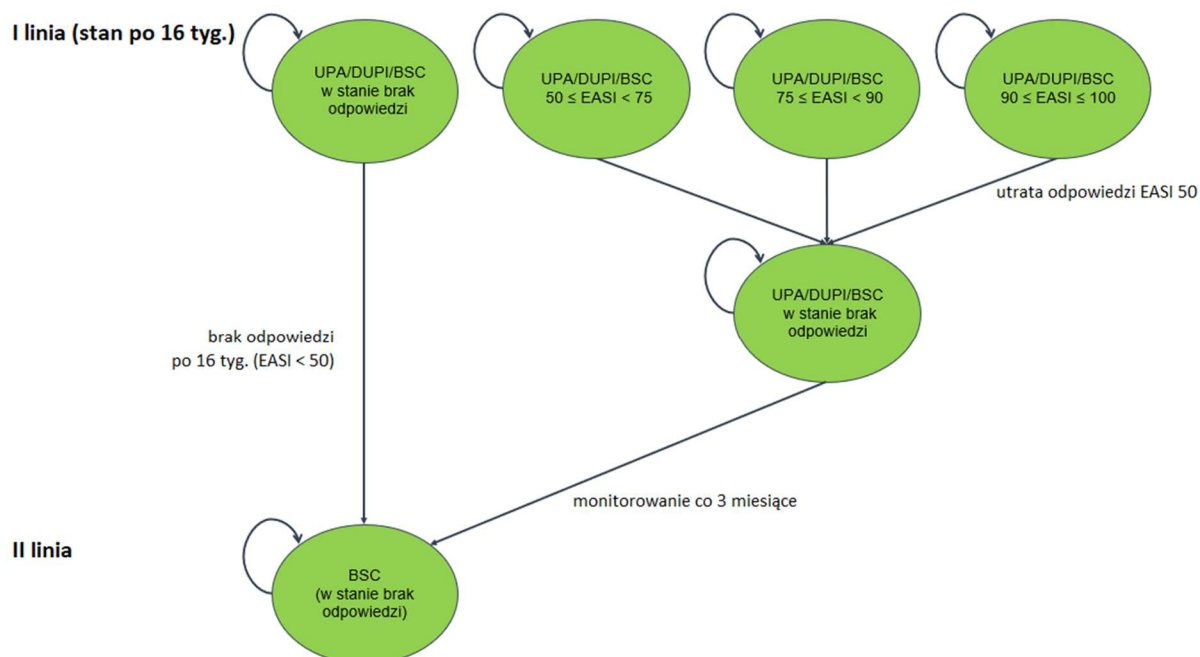
Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 1-tygodniowych w horyzoncie przyjętym dla danej subpopulacji chorych. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla oszacowań kosztów oraz jakości życia. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu, a następnie wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na oszacowaniu kosztu / wyniku zdrowotnego dla średniej liczby chorych w danym cyklu.

Uproszczony schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego – do 16. tygodnia



Rysunek 2.
Struktura modelu ekonomicznego – od 17. tygodnia



W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.4.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena skuteczności upadacytynibu względem DUPI oraz BSC została wykonana na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych (*Ad Up, Heads Up*), które pozwoliły na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami. Wyniki *Analizy klinicznej* wskazują na istotne statystycznie przewagi terapii UPA względem DUPI oraz BSC w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności leczenia. W związku z powyższym wyniki badań *Ad Up* oraz *Heads Up* posłużyły do oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu dla chorych leczonych porównywanymi technologiami.

Zgodnie z przyjętymi założeniami (rozdział 7.1.) w ciągu pierwszych 16 tygodni od rozpoczęcia danej terapii chory może w sposób dowolny zmieniać stany w modelu. W okresie tym odsetki chorych w poszczególnych stanach modelowano z wykorzystaniem [REDACTED] z badań *Ad Up* oraz *Heads Up*. Na podstawie danych o odsetkach chorych z odpowiednią EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 w tygodniach 1², 2, 4, 8, 12 i 16 od rozpoczęcia od terapii oszacowano odsetki dla brakujących tygodni (a zarazem cykli modelu). Wartości te obliczono na podstawie prostych regresji liniowych wyznaczonych przez 2 odsetki z badań wg następującej zasady:

- ⊕ odsetek dla tygodnia 3 obliczono na podstawie regresji liniowej wyznaczonej przez wartości z badań z tygodni 2 i 4;
- ⊕ odsetki dla tygodni 5, 6 i 7 obliczono na podstawie regresji liniowej wyznaczonej przez wartości z badań z tygodni 4 i 8;
- ⊕ odsetki dla tygodni 9, 10 i 11 obliczono na podstawie regresji liniowej wyznaczonej przez wartości z badań z tygodni 8 i 12;
- ⊕ odsetki dla tygodni 13, 14 i 15 obliczono na podstawie regresji liniowej wyznaczonej przez wartości z badań z tygodni 12 i 16;

² Wyniki dla 1. tygodnia tylko z badania *Heads Up*

- ⊕ dodatkowo w przypadku odsetków wyznaczanych na podstawie danych z badania *Ad Up* – odsetek dla tygodnia 1 obliczono na podstawie regresji liniowej wyznaczonej przez wartości z badania *Ad Up* z tygodnia 0 (przyjęto 0%) i 2.

Odsetki chorych z odpowiedzią EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 w pierwszych 16 tygodniach terapii modelowano z wykorzystaniem różnych wyników badań klinicznych dla poszczególnych subpopulacji chorych. Poniżej wymieniono te subpopulacje i ramiona badań, na podstawie których wyznaczono skuteczność w analizie podstawowej:

- ⊕ dorośli z ciężką postacią AZS – [REDACTED]
- ⊕ dorośli z umiarkowaną postacią AZS (porównanie z BSC) – [REDACTED]
- ⊕ młodzież w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (porównanie z BSC) – [REDACTED]

Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych ocenia się skuteczność poszczególnych technologii poprzez wyznaczenie odsetka chorych uzyskujących co najmniej x% poprawę wyniku w skali EASI bez wskazania górnej granicy tej poprawy (np. wynik EASI-50 oznacza uzyskanie co najmniej 50% poprawy wyniku w skali EASI względem wartości sprzed leczenia). Natomiast w niniejszej analizie stany odpowiedzi są wyznaczone w ramach ściśle określonych przedziałów poprawy wyniku w skali EASI (rozdział 7.1.). W związku z tym przyjęto pewne założenia związane z oszacowaniem odsetków chorych w poszczególnych stanach odpowiedzi:

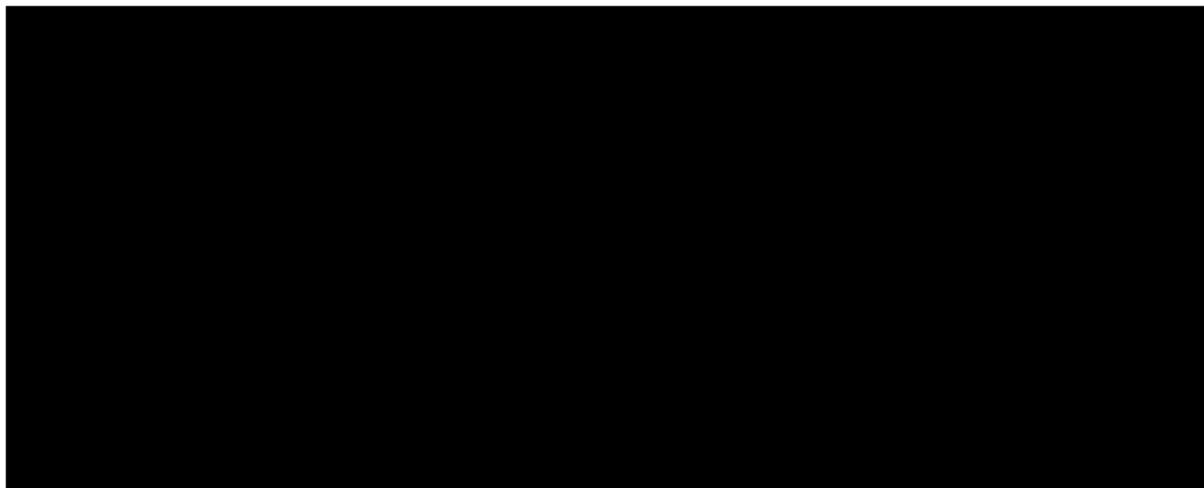
- ⊕ odsetek chorych w stanie $50 \leq \text{EASI} < 75$ w modelu jest równy różnicy odsetków z odpowiedzią EASI-75 oraz EASI-50 z badania klinicznego;

- ⊗ odsetek chorych w stanie $75 \leq \text{EASI} < 90$ w modelu jest równy różnicy odsetków z odpowiedzią EASI-90 oraz EASI-75 z badania klinicznego;
- ⊗ odsetek chorych w stanie $90 \leq \text{EASI} \leq 100$ w modelu jest równy odsetkowi chorych z odpowiedzią EASI-90 z badania klinicznego.

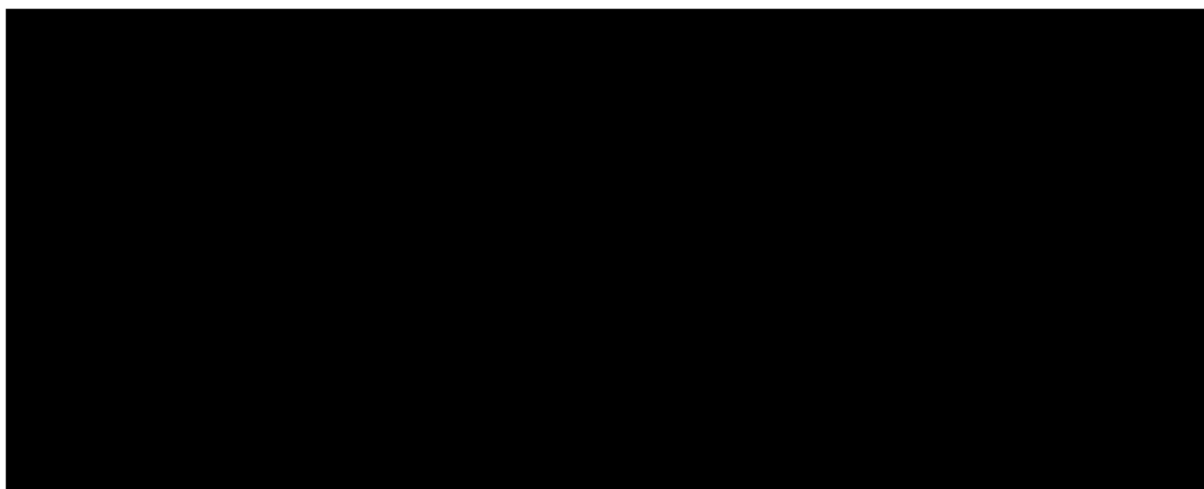
Zgodnie z założeniami modelu (rozdział 7.1.) w przypadku kontynuacji terapii stosowanej po 16 tygodniach leczenia jej skuteczność jest oceniana po każdym kolejnych 3 miesiącach. W tych okresach część spośród chorych znajdujących się w stanach $50 \leq \text{EASI} < 75$, $75 \leq \text{EASI} < 90$ lub $90 \leq \text{EASI} \leq 100$ traci odpowiedź na leczenie. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi EASI-50 w tych stanach obliczono na podstawie danych z modelu opisanego w opracowaniu *NICE Dupilumab*. W materiale tym przedstawiono warunkowe prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 po 52 tygodniach leczenia w przypadku jej uzyskania po 16 tygodniach terapii oszacowane na podstawie badania *CHRONOS* (badanie dla dupilumabu). Wartości na poziomie 81,3% dla BSC oraz 94,5% dla dupilumabu zostały uwzględnione do oszacowania tygodniowego prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 pomiędzy 17. a 52. tygodniem leczenia odpowiednio dla najlepszego leczenia wspomagającego oraz dla terapii aktywnych analizowanych w ramach niniejszego modelu (tj. UPA i DUPI). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi EASI-50 od 53. tygodnia leczenia także obliczono na podstawie danych z opracowania *NICE Dupilumab*, tj. rocznego prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia dupilumabem w badaniu *CHRONOS* (5,5%).

Dokładne wartości parametrów skuteczności przyjętych od 17. tygodnia terapii oraz założenia związane z modelowaniem krzywych odpowiedzi na leczenie w pierwszych 16 tygodniach leczenia (w tym warianty testowane w analizie wrażliwości i scenariuszy) przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 11. i Tabela 12.), natomiast sposób ich oszacowania w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Wykresy prezentujące zmiany w zakresie rozkładu chorych pomiędzy poszczególnymi stanami modelu, które wynikają z przyjętych założeń opisanych w rozdziałach 7.1. oraz 7.2., przedstawiono na poniższych rysunkach.

Rysunek 3.
Odsetki chorych w ramieniu UPA w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego – analiza podstawowa

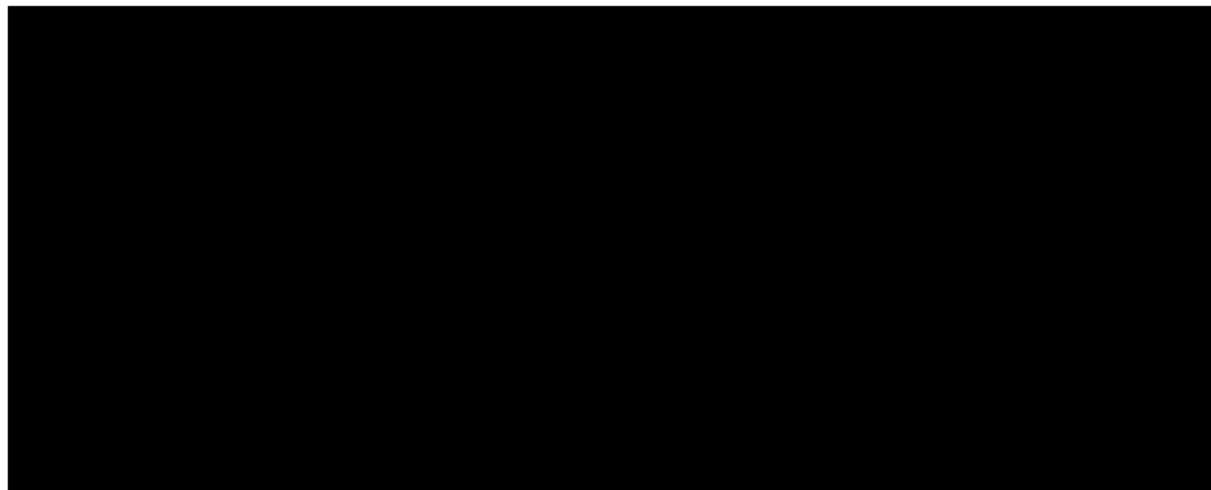


Rysunek 4.
Odsetki chorych w ramieniu DUPI w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego



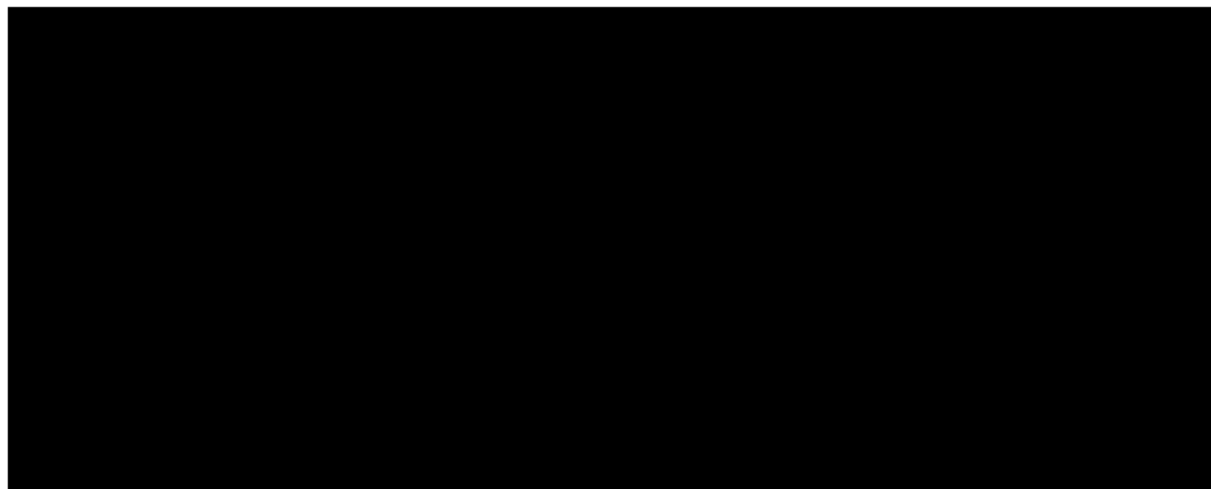
Rysunek 5.

Odsetki chorych w ramieniu UPA w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego – analiza podstawowa



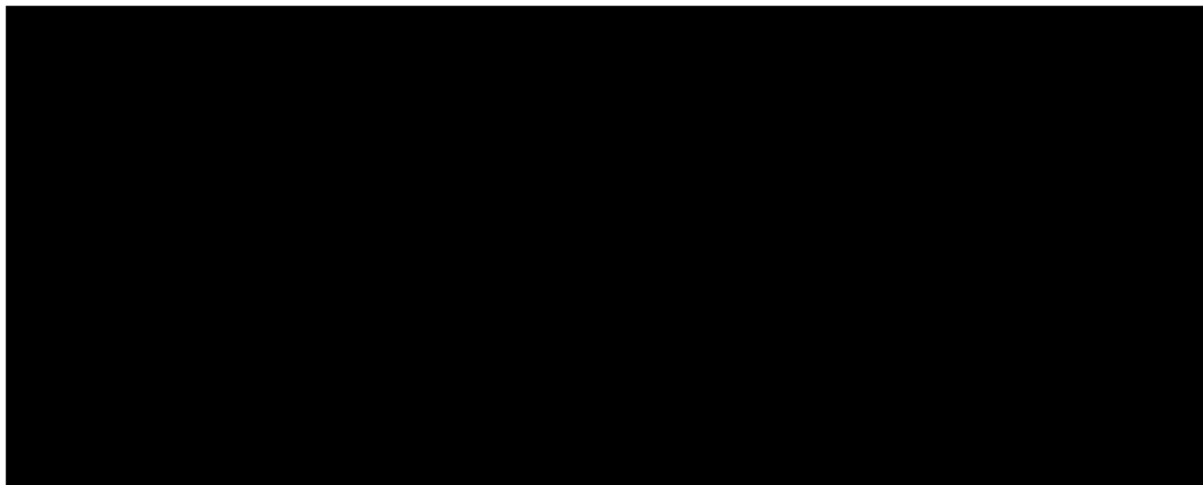
Rysunek 6.

Odsetki chorych w ramieniu BSC w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego



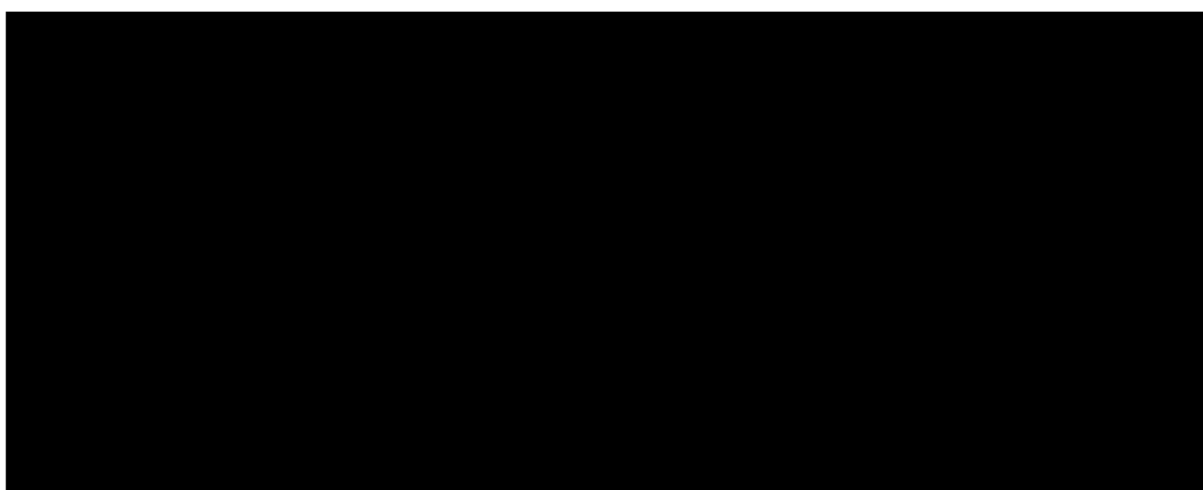
Rysunek 7.

Odsetki chorych w ramieniu UPA w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego – analiza podstawowa



Rysunek 8.

Odsetki chorych w ramieniu BSC w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego



7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

W ramach analizy uwzględniono wskaźniki śmiertelności takie jak w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku, które oszacowano na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym i opisano je w rozdziale 17.1.5. Struktura modelu wymagała jednak przypisania użyteczności poszczególnym stanom zdrowotnym wymienionym w rozdziale 7.1. W większości opracowań odnajdywanych w ramach przeglądu jakość życia szacowano jednak dla ogólnej populacji chorych na AZS lub grup chorych wydzielonych ze względu na stopień nasilenia choroby (łagodny, umiarkowany, ciężki).

W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono użyteczności dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie ze źródeł danych, które przedstawiają wartości odpowiadające strukturze modelu (w tym stanom wyróżnionym ze względu na kryteria odpowiedzi EASI), tj. opracowania *NICE Baricitinib* oraz publikacji *Zimmermann 2018*. Ze względu na duże zróżnicowanie jakości życia chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w poszczególnych subpopulacjach uwzględnionych w niniejszej analizie, użyteczności w tym stanie oszacowano oddzielnie dla chorych z umiarkowaną, ciężką oraz umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

Należy zauważyć, że w grupach chorych z odpowiedzią EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 nie notuje się znaczących różnic w użyteczności pomiędzy umiarkowaną oraz ciężką postacią AZS [Zimmermann 2018]. W związku z tym w przypadku stanów $50 \leq \text{EASI} < 75$ oraz $75 \leq \text{EASI} < 90$ przyjęto średnie oszacowania dla tych grup odpowiedzi na leczenie z opracowania *NICE Baricitinib*, w którym użyteczności wyznaczono w populacji chorych z postacią AZS umiarkowaną do ciężkiej³. W przypadku stanu $90 \leq \text{EASI} < 100$ uwzględniono średnią użyteczność dla chorych z postaciami umiarkowaną oraz ciężką z wynikiem EASI-90 z publikacji *Zimmermann 2018*. Podsumowanie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu – analiza podstawowa

Stan	Użyteczność (EQ-5D)	Źródło danych
Brak odpowiedzi na leczenie – umiarkowana do ciężkiej postać AZS	0,6203	<i>NICE Baricitinib</i>
Brak odpowiedzi na leczenie – umiarkowana postać AZS	0,6840	<i>Zimmermann 2018</i>
Brak odpowiedzi na leczenie – ciężka postać AZS	0,5350	<i>Zimmermann 2018</i>
$50 \leq \text{EASI} < 75$ (postać umiarkowana lub ciężka AZS)	0,8002	<i>NICE Baricitinib</i>
$75 \leq \text{EASI} < 90$ (postać umiarkowana lub ciężka AZS)	0,8519	<i>NICE Baricitinib</i>
$90 \leq \text{EASI} < 100$ (postać umiarkowana lub ciężka AZS)	0,9090	<i>Zimmermann 2018</i>
Zgon	0,0000	Założenie

W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie danych z pozostałych publikacji będących wynikiem przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia. Wartości te przedstawiono i opisano w rozdziale 9. (Tabela 11. i Tabela 12.).

7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była

³ W przypadku stanu odpowiedzi $75 \leq \text{EASI} < 90$ uwzględniono wartość z opracowania *NICE Baricitinib* przypisaną populacji chorych z wynikiem $75 \leq \text{EASI} < 90$, do której dołączono populację $\text{EASI} \geq 90$.

ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo, jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej w populacjach dorosłych chorych (z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS) przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek dorosłych chorych włączanych do modelu wynosi ok. 37 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*], przyjęto, że ok. 63-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS.

W przypadku populacji młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS w analizie ekonomicznej przyjęto 6-letni horyzont czasowy (przedział wiekowy od początku 12. do końca 17. roku życia), który pozwala w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami w tej subpopulacji chorych.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999*].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w dłuższym

horyzoncie czasowym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony.

7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonym w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊗ koszty upadacytynibu;
- ⊗ koszty pozostałych leków stosowanych w programie lekowym (dupilumabu);
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty najlepszego leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty leczenia zaostrzeń choroby;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia;
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią ocenianą a komparatorami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto odsetki chorych doświadczających takich zdarzeń na poziomie mniejszym niż 5% sugerują, że ich ewentualne uwzględnienie nie miałyby znaczącego wpływu na wynik analizy.

Poszczególne koszty lub zużycie zasobów prezentowano najczęściej w okresie odpowiadającym 1 cyklowi modelu (1 tydzień).

8.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu poszczególnych terapii konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Upadacytynib

Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego AZS* zalecana dawka upadacytynibu u młodzieży od 12 r.ż. o masie ciała co najmniej 30 kg jest równa 1 tabletkę zawierającej 15 mg UPA przyjmowanej raz na dobę, natomiast u dorosłych 1 tabletkę 15 mg lub 2 tabletkom zawierającym po 15 mg UPA przyjmowanym raz na dobę w zależności od zaawansowania choroby.

Uzupełnieniem do zapisów *Projekt programu lekowego AZS* jest treść *ChPL Rinvoq™*, zgodnie z którą zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta, przy czym:

- ⊕ dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia dla pacjentów z dużym obciążeniem chorobą;
- ⊕ dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie dawką 15 mg raz na dobę jest niewystarczająca;
- ⊕ należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej;
- ⊕ u pacjentów w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę;
- ⊕ u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) o masie ciała co najmniej 30 kg zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej dane, dawkowanie leku Rinvoq™ nie jest jednoznaczne i zależy nie tylko od wieku, ale i od stopnia obciążenia chorobą oraz indywidualnej odpowiedzi na terapię. Uwzględniając jednak charakterystykę populacji docelowej, w analizie podstawowej założono, że dobową dawkę 30 mg UPA jest stosowana u dorosłych chorych w wieku 18-64 lata z ciężką postacią AZS (definiowaną jako duże obciążenie choroby), natomiast u pozostałych chorych przyjmowana jest dawka 15 mg UPA raz na dobę.

Zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Projekcie programu lekowego AZS* upadacytynib może być stosowany do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu przy spełnieniu jednego z kryteriów opisanych poniżej:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
+	[REDACTED]					

8.1.2. Dupilumab

Dawkowanie dupilumabu ustalono na podstawie *Programu lekowego AZS* odwołującego się do zapisów z *ChPL Dupixent*, zgodnie z którym dawka początkowa DUPI u dorosłych pacjentów to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie 300 mg co dwa tygodnie, podawana we wstrzyknięciach podskórnych.

Koszt dupilumabu ponoszony przez płatnika publicznego przyjęto na poziomie 2 564,59 PLN za opakowanie zawierające ampułko-strzykawkę o zawartości 300 mg DUPI [*Wykaz leków refundowanych*].

8.1.3. Najlepsze leczenie wspomagające

W niniejszej analizie przyjęto, że najlepsze leczenie wspomagające jest stosowane zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji (UPA) oraz komparatorów (DUPI, BSC), przy czym jego koszt jest różny w zależności od stanu, w jakim znajduje się chory (odpowieź / brak odpowiedzi na leczenie), perspektywy (płatnika publicznego / wspólna) oraz wieku chorego (< 75 lat / ≥ 75 lat). Na podstawie danych z modeli opisanych w opracowaniach NICE [*NICE Dupilumab*, *NICE Baricitinib*] założono, że w skład najlepszego leczenia wspomagającego wchodzi:

- ⊕ emolienty – emulsje do kąpieli;
- ⊕ emolienty – kremy i maści;
- ⊕ miejscowe kortykosteroidy (mometazon 0,1% maść);
- ⊕ miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus 0,1% maść).

W związku z tym, że spośród wymienionych wyżej składowych najlepszego leczenia wspomagającego refundowany jest jedynie mometazon, średni koszt za 1 g/ml emolientów oraz takrolimusu obliczono przy uwzględnieniu cen rynkowych z aptek [*Medycyna Praktyczna*,

Apteka DOZ.pl], zaś koszt mometazonu na podstawie danych z Wykazu leków refundowanych. Tygodniowe zużycie poszczególnych technologii oszacowano na podstawie danych z modeli NICE [NICE Dupilumab, NICE Baricitinib] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Tygodniowa dawka technologii wchodzących w skład najlepszego leczenia wspomagającego

Technologia	Nieodpowiadający na leczenie	Odpowiadający na leczenie
Emolienty - emulsje do kąpieli	210 ml (30 ml na 1 kąpiel)	105 ml (połowa dawki nieodpowiadających na leczenie)
Emolienty - kremy / maści	500 g	250 g (połowa dawki nieodpowiadających na leczenie)
Mometazon	112,04 g	56,7 g (49% redukcja dawki wzg. nieodpowiadających na leczenie)
Takrolimus	1,75 g	0 g (w opinii ekspertów leczenie TCI nie powinno być stosowane)

Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz założenia, oszacowano średni koszt najlepszego leczenia wspomagającego w podziale na: wariant oszacowania (minimalny / prawdopodobny / maksymalny), perspektywę (płatnika publicznego / wspólna), wiek (< 75 lat / ≥ 75 lat) oraz stan chorego (odpowieź / brak odpowiedzi na leczenie).

Tabela 5.
Tygodniowy koszt najlepszego leczenia wspomagającego (PLN)

Perspektywa / grupa chorych	Koszt tygodniowy leczenia wspomagającego - nieodpowiadający na leczenie ⁴			Koszt tygodniowy leczenia wspomagającego - odpowiadający na leczenie ⁵		
	minimalny	prawdopodobny ⁶	maksymalny	minimalny	prawdopodobny	maksymalny
Perspektywa płatnika publicznego - chorzy w wieku < 75 lat	18,16	18,17	18,17	9,19	9,19	9,20
Perspektywa wspólna - chorzy w wieku < 75 lat	77,55	117,63	180,79	35,73	54,98	85,78
Perspektywa płatnika publicznego - chorzy w wieku ≥ 75 lat	36,33	38,87	45,29	18,39	19,67	22,92
Perspektywa wspólna - chorzy w wieku ≥ 75 lat	77,55	117,63	180,79	35,73	54,98	85,78

⁴ Przyjęto, że koszt ten jest ponoszony w przypadku chorych w stanie braku odpowiedzi na leczenie

⁵ Przyjęto, że koszt ten jest ponoszony w przypadku chorych w stanach $50 \leq \text{EASI} < 75$, $75 \leq \text{EASI} < 90$, $90 \leq \text{EASI} \leq 100$

⁶ Wariant prawdopodobny uwzględniono w analizie podstawowej, zaś warianty minimalny i maksymalny rozpatrywano w ramach alternatywnych scenariuszy obszaru modelowanego jako „Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego”

8.1.4. Leczenie zaostrzeń choroby

Zgodnie z założeniami modeli NICE [*NICE Dupilumab*, *NICE Baricitinib*] w niniejszej analizie przyjęto dodatkowy koszt terapii ratunkowej związanej z leczeniem zaostrzeń choroby. Koszt ten jest różny w zależności od stosowanej technologii (aktywna terapia / BSC), perspektywy (płatnika publicznego / wspólna) oraz wieku chorego (< 75 lat / ≥ 75 lat). Na podstawie danych z modeli opisanych w opracowaniach NICE [*NICE Dupilumab*, *NICE Baricitinib*] założono, że w skład terapii ratunkowej wchodzi:

- ⊕ bardzo silne miejscowe kortykosteroidy (klobetazol 0,05%);
- ⊕ silne miejscowe kortykosteroidy (flutykazon 0,05% i walerianian betametazonu);
- ⊕ doustne kortykosteroidy (prednizolon);
- ⊕ miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus 0,1% maść).

W związku z tym, że spośród wymienionych wyżej składowych terapii ratunkowej związanej z leczeniem zaostrzeń choroby refundowany jest klobetazol, flutykazon i prednizolon, ich średni koszt za 1 g substancji czynnej oszacowano na podstawie danych z *Wykazu leków refundowanych* i wazono *Danymi NFZ*. Średni koszt za 1 g takrolimusu i walerianianu betametazonu obliczono przy uwzględnieniu cen rynkowych z aptek [*Medycyna Praktyczna*]. Poziom zużycia poszczególnych technologii w ramach leczenia pojedynczego zaostrzenia choroby oszacowano na podstawie danych z modeli NICE [*NICE Dupilumab*, *NICE Baricitinib*] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Całkowita dawka poszczególnych technologii stosowanych w leczeniu zaostrzenia choroby

Technologia	Całkowita dawka stosowana w leczeniu zaostrzenia (g)
Klobetazol	200
Flutykazon	100
Prednizolon	0,14
Walerianian betametazonu	100
Takrolimus	24,1 ⁷

⁷ Iloraz kosztu leczenia zaostrzenia z wykorzystaniem takrolimusu przez cenę opakowania leku przemnożony przez objętość opakowania, tj. $\frac{19,02}{47,28} \times 60$ [*NICE Dupilumab*].

Należy zaznaczyć, że poszczególne technologie wykorzystywane w leczeniu zaostrzeń choroby stosowane są w różnych proporcjach, a i same zaostrzenia ujawniają się z różnym prawdopodobieństwem w zależności od rodzaju stosowanej terapii (UPA/DUPI vs. BSC). Szczegółowe wartości parametrów przyjętych na podstawie danych z opracowań NICE [*NICE Dupilumab*, *NICE Baricitinib*] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Odsetki chorych stosujących dany typ terapii ratunkowej oraz średnia liczba zaostrzeń choroby w skali roku

Parametr	UPA/DUPI	BSC
Odsetek chorych stosujących silne miejscowe kortykosteroidy w terapii ratunkowej	42%	54%
Odsetek chorych stosujących bardzo silne miejscowe kortykosteroidy w terapii ratunkowej	23%	27%
Odsetek chorych stosujących doustne kortykosteroidy w terapii ratunkowej	29%	13%
Odsetek chorych stosujących miejscowe inhibitory kalcyneuryny w terapii ratunkowej	0%	6%
Liczba zaostrzeń w skali roku	0,18	0,78

Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz założenia, oszacowano średni koszt terapii ratunkowej związanej z leczeniem zaostrzeń choroby w podziale na: wariant oszacowania (minimalny / prawdopodobny / maksymalny), perspektywę (płatnika publicznego / wspólna), wiek (< 75 lat / ≥ 75 lat) oraz rodzaj stosowanej technologii (aktywna terapia / BSC).

Tabela 8.
Tygodniowy koszt najlepszego leczenia wspomagającego (PLN)

Perspektywa / grupa chorych	Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby - UPA/DUPI			Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby - BSC		
	minimalny	prawdopodobny ⁸	maksymalny	minimalny	prawdopodobny	maksymalny
Perspektywa płatnika publicznego - chorzy w wieku < 75 lat	0,06	0,06	0,06	0,28	0,28	0,28
Perspektywa wspólna - chorzy w wieku < 75 lat	0,39	0,43	0,47	2,18	2,42	2,63
Perspektywa płatnika publicznego - chorzy w wieku ≥ 75 lat	0,14	0,14	0,14	0,72	0,72	0,73
Perspektywa wspólna - chorzy w wieku ≥ 75 lat	0,39	0,43	0,47	2,18	2,42	2,63

⁸ Wariant prawdopodobny uwzględniono w analizie podstawowej, zaś warianty minimalny i maksymalny rozpatrywano w ramach alternatywnych scenariuszy obszaru modelowanego jako „Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby”

8.1.5. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny wyznaczono koszty leków w przeliczeniu na cykl modelu. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Kategoria kosztowa i grupa chorych		Koszt w przeliczeniu na 1-tygodniowy cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt DUPI	I cykl podania	5 129,18	
	kolejne cykle podania	2 564,59	
Najlepsze leczenie wspomagające	nieodpowiadający na leczenie w wieku < 75 lat	18,17	117,63
	nieodpowiadający na leczenie w wieku ≥ 75 lat	38,87	
	odpowiadający na leczenie w wieku < 75 lat	9,19	54,98
	odpowiadający na leczenie w wieku ≥ 75 lat	19,67	
Leczenie zaostrzeń choroby	leczeni UPA/DUPI w wieku < 75 lat	0,06	0,43
	leczeni UPA/DUPI w wieku ≥ 75 lat	0,14	
	leczeni BSC w wieku < 75 lat	0,28	2,42
	leczeni BSC w wieku ≥ 75 lat	0,72	

8.2. Koszty podania leków

Koszt podania DUPI wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podskórne podanie dupilumabu odbywać się będzie każdorazowo w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 108,16 PLN.

W przypadku terapii z wykorzystaniem UPA oraz pozostałych leków uwzględnionych w analizie (maści, kremy, tabletki stosowane jako najlepsze leczenie wspomagające lub leczenie zaostrzeń choroby) przyjęto zerowy koszt podania, ponieważ są one przyjmowane przez chorego samodzielnie (przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących / konsultacji u specjalisty opisanych w rozdziale 8.3.).

8.3. Koszty monitorowania leczenia

Zgodnie z *Projektem programu lekowego AZS* w ramach monitorowania po 8 tygodniach leczenia upadacytynibem należy wykonać:

- ⊕ ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- ⊕ ocenę nasilenia objawów choroby wg EASI;
- ⊕ ocenę jakości życia wg DLQI;
- ⊕ analizę leków miejscowych i ich dawek stosowanych przewlekle na podstawie dokumentacji medycznej.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego AZS* oraz *Projektu programu lekowego AZS* w ramach monitorowania po 16 tygodniach, a następnie po każdych kolejnych 3 miesiącach leczenia upadacytynibem lub dupilumabem należy wykonać:

- ⊕ morfologię krwi z rozmazem;
- ⊕ badania biochemiczne:
 - ⊕ stężenie kreatyniny,
 - ⊕ stężenie mocznika,
 - ⊕ stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - ⊕ stężenie AIAT,
 - ⊕ stężenie AspAT,
- ⊕ ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- ⊕ ocenę nasilenia objawów choroby wg EASI;
- ⊕ ocenę jakości życia wg DLQI;

Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym został wyceniony na podstawie ryczałtu za *Diagnostykę w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry*, który w okresie rocznym wynosi 358,00 PLN [*Zarządzenie programy lekowe*]. Przyjęto, że koszt ten rozliczany jest proporcjonalnie do czasu leczenia UPA lub DUPI w programie lekowym w okresie aktywnej terapii.

W analizie ekonomicznej przyjęto konserwatywne założenie, że w przypadku leczenia UPA poza kosztem monitorowania w programie lekowym rozliczanym wg ryczałtu rocznego ponoszony jest dodatkowo jednorazowy koszt badań monitorujących po 8 tygodniach leczenia w programie (wymienione na początku rozdziału 8.3.). Badania te przeprowadzane są w przypadku leczenia UPA zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego AZS*, a nie uwzględniono ich w *Programie lekowym AZS* obejmującym terapię DUPI. W ramach oszacowań założono, że każda wizyta związana z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, nasilenia objawów choroby wg EASI, jakości życia wg DLQI czy analizą stosowanych leków miejscowych i ich dawek odbywać się będzie w ramach procedury 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta*. Procedura 89.00 rozliczana jest świadczeniem W11 *Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* o koszcie równym 44,00 PLN [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*]. Przyjęto, że monitorowanie po 8 tygodniach leczenia zostanie przeprowadzone w ramach jednej porady lekarskiej w wariantcie minimalnym (44,00 PLN), 4 odrębnych porad lekarskich w wariantcie maksymalnym (176,00 PLN), a w analizie podstawowej uwzględniono średnią ze wskazanych wartości (110,00 PLN).

W przypadku leczenia chorego BSC poza programem lekowym przyjęto zestaw badań monitorujących i częstotliwość monitorowania leczenia analogiczną jak w *Programie lekowym AZS* (badania wymienione w drugim akapicie rozdziału 8.3.). Założono, że łączny koszt morfologii krwi oraz badań biochemicznych rozliczony zostanie w ramach świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* o koszcie równym 75,00 PLN [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*]. Przyjęto także, iż ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta, nasilenia objawów choroby wg EASI oraz jakości życia wg DLQI zostanie rozliczona w ramach jednej porady lekarskiej w wariantcie minimalnym (44,00 PLN), 3 odrębnych porad lekarskich w wariantcie maksymalnym (132,00 PLN), a w analizie podstawowej uwzględniono średnią ze wskazanych wartości (88,00 PLN). W związku z powyższym uśredniony łączny koszt wykonania badań w ramach monitorowania leczenia chorego poza programem lekowym wynosi każdorazowo 163,00 PLN.

8.4. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego AZS* oraz *Projekt programu lekowego AZS* w ramach kwalifikacji do leczenia upadacytynibem lub dupilumabem należy wykonać następujące badania:

- ⊕ morfologia krwi z rozmazem;
- ⊕ badania biochemiczne:
 - ⊕ stężenie kreatyniny,
 - ⊕ stężenie mocznika,
 - ⊕ stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - ⊕ stężenie AIAT,
 - ⊕ stężenie AspAT,
- ⊕ ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- ⊕ RTG klatki piersiowej;
- ⊕ EKG;
- ⊕ ocena nasilenia objawów choroby wg EASI;
- ⊕ ocena nasilenia zmian BSA;
- ⊕ ocena jakości życia wg DLQI;
- ⊕ próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

Biorąc pod uwagę zakres wyżej wymienionych badań, oszacowano, że koszt kwalifikacji do leczenia UPA lub DUPI w programie lekowym wynosi minimalnie 177,00 PLN i jest równy sumie wycen procedur z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*:

- ⊕ 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu dla oceny: ogólnego stanu zdrowia pacjenta, nasilenia objawów choroby wg EASI, nasilenia zmian BSA oraz jakości życia wg DLQI (44,00 PLN);*
- ⊕ świadczenia W13 *Świadczenie specjalistyczne 3-go typu wymagającego wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 (morfologia krwi, badania biochemiczne, elektrokardiografia z 1-3 odprowadzeniami) oraz co najmniej jednej procedury z listy W2 (RTG klatki piersiowej, gonadotropina kosmówkowa HCG) (133,00 PLN).*

Oszacowano także, iż koszt kwalifikacji wynosi maksymalnie 365,00 PLN i jest równy sumie wycen procedur z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*:

- ⊕ 4 procedur 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu przeprowadzanych oddzielnie dla oceny: ogólnego stanu zdrowia pacjenta, nasilenia objawów choroby wg EASI, nasilenia zmian BSA oraz jakości życia wg DLQI (176,00 PLN);*
- ⊕ świadczenia W13 *Świadczenie specjalistyczne 3-go typu wymagającego wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 (morfologia krwi, badania biochemiczne) oraz co*

najmniej jednej procedury z listy W2 (RTG klatki piersiowej, gonadotropina kosmówkowa HCG) (133,00 PLN).

- ⊕ świadczenia W15 *Świadczenie specjalistyczne 5-go typu* wymagającego wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8 (elektrokardiografia z 12 lub więcej odprowadzeniami z opisem) (56,00 PLN).

W analizie podstawowej uwzględniono średnią ze wskazanych wyżej wartości (271,00 PLN) jako koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszty różniące w analizie podstawowej – podsumowanie

Kategoria kosztowa i grupa chorych		Koszt (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszty w przeliczeniu na 1-tygodniowy cykl modelu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt DUPI	I cykl podania	5 129,18	
	kolejne cykle podania	2 564,59	
Najlepsze leczenie wspomagające	nieodpowiadający na leczenie w wieku < 75 lat	18,17	117,63
	nieodpowiadający na leczenie w wieku ≥ 75 lat	38,87	
	odpowiadający na leczenie w wieku < 75 lat	9,19	54,98
	odpowiadający na leczenie w wieku ≥ 75 lat	19,67	
Leczenie zaostrzeń choroby	leczeni UPA/DUPI w wieku < 75 lat	0,06	0,43
	leczeni UPA/DUPI w wieku ≥ 75 lat	0,14	
	leczeni BSC w wieku < 75 lat	0,28	2,42

Kategoria kosztowa i grupa chorych		Koszt (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	leczeni BSC w wieku ≥ 75 lat	0,72	
Koszty jednostkowe			
	Koszt podskórnego podania leku w ramach PL	108,16	
	Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny	358,00	
	Koszt monitorowania w programie lekowym po 8 tygodniach leczenia UPA*	110,00	
	Koszt badań w ramach monitorowania chorego na AZS poza PL**	163,00	
	Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	271,00	

* koszt jednorazowy ponoszony po 8 tygodniach leczenia upadacytytibem

** koszt ponoszony każdorazowo w przypadku wykonania badań w ramach monitorowania leczenia chorego poza programem lekowym

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 11.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Tygodni w roku	52	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (tygodnie)	1	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w cyklu	7	n/d	n/d	n/d	Założenie
Pierwsze monitorowanie w programie lekowym (tygodnie)	8	n/d	n/d	Tylko w przypadku leczenia UPA zgodnie z zapisami <i>Projekt programu lekowego AZS</i> i <i>Programu lekowego AZS</i>	<i>Projekt programu lekowego AZS, Program lekowy AZS</i>
Drugie monitorowanie w programie lekowym (tygodnie)	16	n/d	n/d	n/d	<i>Projekt programu lekowego AZS, Program lekowy AZS</i>
Częstotliwość kolejnych monitorowań w programie lekowym (tygodnie)	13	n/d	n/d	n/d	<i>Projekt programu lekowego AZS, Program lekowy AZS</i>
Horyzont czasowy - populacja dorosłych (cykle)	3289	alter	520	Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 10-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	1040		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy - populacja dzieci (cykle)	312	alter	52	Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się w czasie, w analizie ekonomicznej przyjęto maksymalny, tj. 6-letni horyzont czasowy (przedział wiekowy od początku 12. do końca 17. roku życia) Wartość alter 1: 1-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 3-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	156		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Wiek wejścia do modelu - populacja dorosłych (lata)	36,7	n/d	n/d	Średnia ważona z badania <i>Heads Up</i>	<i>Blauvelt 2021</i>
Wiek wejścia do modelu - populacja dzieci (lata)	12,0	n/d	n/d	Najniższy dopuszczalny wiek w analizowanej populacji	Założenie
Odsetek mężczyzn	54,5%	min	52,6%	Analiza podstawowa: średnia ważona z badania <i>Heads Up</i> Wartość min: wartość minimalna z poszczególnych podgrup badania Wartość max: wartość maksymalna z poszczególnych podgrup badania	<i>Blauvelt 2021</i>
		max	56,4%		
Dawka dobową UPA dla chorych w wieku 18-64 lata z dużym obciążeniem choroby (mg)	30,0	n/d	n/d	W analizie podstawowej wartość przyjęta dla populacji dorosłych chorych w wieku 18-64 lata z ciężką postacią AZS	<i>ChPL Rinvoq</i>
Dawka dobową UPA dla chorych w wieku 18-64 lata z innym niż duże obciążenie choroby, w wieku 12-17 lat oraz ≥ 65 lat (mg)	15,0	n/d	n/d	W analizie podstawowej wartość przyjęta dla populacji dorosłych chorych w wieku 18-64 lata z umiarkowaną postacią AZS, a także w wieku 12-17 lat oraz ≥ 65 lat niezależnie od stopnia nasilenia choroby	<i>ChPL Rinvoq</i>
Odsetek stosujących UPA w dawce dobowej 30 mg w populacji dorosłych chorych w wieku 18-64 lata z ciężką postacią AZS	100%	n/d	n/d	Pozostali chorzy stosują dawkę 15 mg	<i>ChPL Rinvoq</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek stosujących UPA w dawce dobowej 15 mg w populacji dorosłych chorych w wieku 18-64 lata z umiarkowaną postacią AZS	100%	n/d	n/d	Pozostali chorzy stosują dawkę 30 mg	<i>ChPL Rinvoq</i>
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie - postać umiarkowana do ciężkiej (EQ-5D)	0,6203	alter	0,6095	<p>Wartość przypisana nieodpowiadającym na leczenie w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z postacią umiarkowaną do ciężkiej AZS</p> <p>Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie danych z badań BREEZE-AD4 (JAIN) i BREEZE-AD7 (JAIY) przeprowadzonych w populacji chorych na AZS z postacią umiarkowaną do ciężkiej [<i>NICE Baricitinib</i>]</p> <p>Wartość alter 1: średnia użyteczności wyznaczonych dla chorych z postacią umiarkowaną oraz z postacią ciężką z publikacji <i>Zimmermann 2018</i></p> <p>Wartość alter 2: średnia użyteczności wyznaczonych dla chorych z postacią umiarkowaną oraz z postacią ciężką z publikacji <i>Hsieh 2021</i></p> <p>Wartość alter 3: średnia użyteczności wyznaczonych dla chorych z postacią umiarkowaną oraz z postacią ciężką z publikacji <i>Poole 2009</i></p> <p>Wartość alter 4: średnia użyteczności wyznaczonych dla chorych z postacią umiarkowaną oraz z postacią ciężką z publikacji <i>Andersen 2020</i></p> <p>Wartość alter 5: średnia użyteczności wyznaczonych dla chorych z postacią umiarkowaną oraz z postacią ciężką z publikacji <i>Vietri 2017</i></p> <p>Wartość alter 6: średnia użyteczności wyznaczonych dla chorych z postacią umiarkowaną oraz z postacią ciężką z publikacji <i>Poole 2010</i></p> <p>Przyjęcie wartości alternatywnej testowano w ramach obszaru modelowanego jako: "Źródło danych do oszacowania użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie"</p>	<p><i>NICE Baricitinib, Zimmermann 2018, Hsieh 2021, Poole 2009, Andersen 2020, Vietri 2017, Poole 2010</i></p>
	alter	0,7600			
	alter	0,7780			
	alter	0,6767			
	alter	0,7000			
	alter	0,7180			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie - postać umiarkowana (EQ-5D)	0,6840	alter	0,6203	<p>Wartość przypisana nieodpowiadającym na leczenie w populacji dorosłych z postacią umiarkowaną AZS</p> <p>Analiza podstawowa: wartość dla chorych z postacią umiarkowaną, którzy nie odpowiadają na leczenie z publikacji <i>Zimmermann 2018</i></p> <p>Wartość alter 1: wartość oszacowana na podstawie danych z badań BREEZE-AD4 (JAIN) i BREEZE-AD7 (JAIY) przeprowadzonych w populacji chorych z postacią AZS umiarkowaną do ciężkiej [<i>NICE Baricitinib</i>]</p> <p>Wartość alter 2: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią umiarkowaną z publikacji <i>Hsieh 2021</i></p> <p>Wartość alter 3: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią umiarkowaną z publikacji <i>Poole 2009</i></p> <p>Wartość alter 4: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią umiarkowaną z publikacji <i>Andersen 2020</i></p> <p>Wartość alter 5: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią umiarkowaną z publikacji <i>Vietri 2017</i></p> <p>Wartość alter 6: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią umiarkowaną z publikacji <i>Poole 2010</i></p> <p>Przyjęcie wartości alternatywnej testowano w ramach obszaru modelowanego jako: "Źródło danych do oszacowania użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie"</p>	<i>Zimmermann 2018, NICE Baricitinib, Hsieh 2021, Poole 2009, Andersen 2020, Vietri 2017, Poole 2010</i>
		alter	0,8200		
		alter	0,7960		
		alter	0,7700		
		alter	0,7900		
		alter	0,7705		
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie - postać ciężka (EQ-5D)	0,5350	alter	0,6203	<p>Wartość przypisana nieodpowiadającym na leczenie w populacji dorosłych z postacią ciężką AZS</p> <p>Analiza podstawowa: wartość dla chorych z postacią ciężką, którzy nie odpowiadają na leczenie z publikacji <i>Zimmermann 2018</i></p> <p>Wartość alter 1: wartość oszacowana na podstawie danych z badań BREEZE-AD4 (JAIN) i BREEZE-AD7 (JAIY) przeprowadzonych w populacji chorych z postacią AZS umiarkowaną do ciężkiej [<i>NICE Baricitinib</i>]</p> <p>Wartość alter 2: użyteczność wyznaczona dla chorych z</p>	<i>Zimmermann 2018, NICE Baricitinib, Hsieh 2021, Poole 2009, Andersen 2020, Vietri 2017, Poole 2010</i>
		alter	0,7000		
		alter	0,7600		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	0,5833	<p>postacią ciężką z publikacji <i>Hsieh 2021</i> Wartość alter 3: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią ciężką z publikacji <i>Poole 2009</i> Wartość alter 4: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią ciężką z publikacji <i>Andersen 2020</i> Wartość alter 5: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią ciężką z publikacji <i>Vietri 2017</i> Wartość alter 6: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią ciężką z publikacji <i>Poole 2010</i> Przyjęcie wartości alternatywnej testowano w ramach obszaru modelowanego jako: "Źródło danych do oszacowania użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie"</p>	
		alter	0,6100		
		alter	0,6655		
Użyteczność chorych z odpowiedzią $50 \leq \text{EASI} < 75$ (EQ-5D)	0,8002	alter	0,9100	<p>Analiza podstawowa: z uwagi na fakt, że w grupach chorych z odpowiedzią EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 nie notuje się znaczących różnic w użyteczności pomiędzy postaciami umiarkowaną oraz ciężką [<i>Zimmermann 2018</i>], dla przedziałów odpowiedzi $50 \leq \text{EASI} < 75$ oraz $75 \leq \text{EASI} < 90$ przyjęto średnie oszacowania dla tych grup odpowiedzi na leczenie z opracowania <i>NICE Baricitinib</i>, w którym użyteczności wyznaczono dla populacji z postacią umiarkowaną do ciężkiej (dla przedziału odpowiedzi $75 \leq \text{EASI} < 90$ uwzględniono wartość z opracowania <i>NICE Baricitinib</i> przypisaną populacji chorych z wynikiem $75 \leq \text{EASI} < 90$, do której dołączono populację z wynikiem $\text{EASI} \geq 90$). W przypadku przedziału odpowiedzi $\text{EASI} \geq 90$ uwzględniono średnią użyteczność dla chorych z postaciami umiarkowaną oraz ciężką z wynikiem EASI-90 z publikacji <i>Zimmermann 2018</i>.</p>	<p><i>NICE Baricitinib, Zimmermann 2018, Hsieh 2021, Poole 2009</i></p>
		alter	0,8480		
Użyteczność chorych z odpowiedzią $75 \leq \text{EASI} < 90$ (EQ-5D)	0,8519	alter	0,9100		
		alter	0,8480		
Użyteczność chorych z odpowiedzią $\text{EASI} \geq 90$ (EQ-5D)	0,9090	alter	0,9100	<p>Wartości alter 1: użyteczność wyznaczona dla chorych z postacią łagodną z publikacji <i>Hsieh 2021</i> Wartości alter 2: użyteczność wyznaczona dla chorych z</p>	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	0,8480	postacią łagodną z publikacji <i>Poole 2009</i> Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło danych do oszacowania użyteczności chorych odpowiadających na leczenie"	
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi EASI-50 w przeliczeniu na cykl (od 17. do 52. tygodnia terapii) - terapia aktywna	99,84%	min	99,70%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 w okresie 16-52 tyg. dla terapii aktywnej (DUPI) z opracowania <i>NICE Dupilumab</i> Wartość min: wartość oszacowana przy założeniu dolnej granicy 95% przedziału ufności dla prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 w okresie 16-52 tyg. Wartość max: wartość oszacowana przy założeniu górnej granicy 95% przedziału ufności dla prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 w okresie 16-52 tyg.	<i>NICE Dupilumab</i>
		max	99,98%		
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi EASI-50 w przeliczeniu na cykl (od 17. do 52. tygodnia terapii) - BSC	99,43%	min	99,18%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 w okresie 16-52 tyg. dla BSC z opracowania <i>NICE Dupilumab</i> Wartość min: wartość oszacowana przy założeniu dolnej granicy 95% przedziału ufności dla prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 w okresie 16-52 tyg. Wartość max: wartość oszacowana przy założeniu górnej granicy 95% przedziału ufności dla prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi EASI-50 w okresie 16-52 tyg.	<i>NICE Dupilumab</i>
		max	99,65%		
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi EASI-50 w przeliczeniu na cykl (od 53. tygodnia terapii)	99,89%	min	99,83%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie rocznego prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia przy założeniu kryterium odpowiedzi EASI-50 Wartość min: wartość oszacowana przy założeniu większego o	<i>NICE Dupilumab</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	99,95%	50% rocznego prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość oszacowana przy założeniu niższego o 50% rocznego prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia niż w analizie podstawowej	
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Koszt za ampułko-strzykawkę zawierającą 300 mg DUPI (PLN)	2 564,59	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego w perspektywie płatnika publicznego - nieodpowiadający na leczenie w wieku poniżej 75 lat (PLN)	18,17	min	18,16	Analiza podstawowa: uwzględniono średnie koszty poszczególnych substancji (w przypadku leków z Wykazu leków refundowanych ważone udziałami z Danych NFZ) przy założeniu dawkowania z opracowań NICE Dupilumab, NICE Baricitinib Wartości min: uwzględniono minimalne koszty poszczególnych substancji Wartości max: uwzględniono maksymalne koszty	NICE Dupilumab, NICE Baricitinib, Wykaz leków refundowanych, Dane NFZ, Medycyna Praktyczna, Apteka DOZ.pl
		max	18,17		
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego w	38,87	min	36,33		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
perspektywie płatnika publicznego - nieodpowiadający na leczenie w wieku lat 75+ (PLN)		max	45,29	poszczególnych substancji Przyjęcie wartości minimalnych lub maksymalnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego"	
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego w perspektywie wspólnej - nieodpowiadający na leczenie (PLN)	117,63	min	77,55		
		max	180,79		
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego w perspektywie płatnika publicznego - odpowiadający na leczenie w wieku poniżej 75 lat (PLN)	9,19	min	9,19		
		max	9,20		
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego w perspektywie płatnika publicznego - odpowiadający na leczenie w wieku lat 75+ (PLN)	19,67	min	18,39		
		max	22,92		
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego w perspektywie wspólnej - odpowiadający na leczenie (PLN)	54,98	min	35,73		
		max	85,78		
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby w przypadku terapii UPA/DUPI w perspektywie płatnika publicznego - chorzy w wieku poniżej 75 lat (PLN)	0,06	min	0,06	Analiza podstawowa: uwzględniono średnie koszty poszczególnych substancji (w przypadku leków z Wykazu leków refundowanych ważne udziałami z Danych NFZ) przy założeniu dawkowania z opracowań NICE Dupilumab, NICE Baricitinib	NICE Dupilumab, NICE Baricitinib, Wykaz leków refundowanych, Dane NFZ, Medycyna Praktyczna
		max	0,06		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby w przypadku terapii UPA/DUPI w perspektywie płatnika publicznego - chorzy w wieku lat 75+ (PLN)	0,14	min	0,14	Wartości min: uwzględniono minimalne koszty poszczególnych substancji Wartości max: uwzględniono maksymalne koszty poszczególnych substancji Przyjęcie wartości minimalnych lub maksymalnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby"	
		max	0,14		
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby w przypadku terapii UPA/DUPI w perspektywie wspólnej (PLN)	0,43	min	0,39		
		max	0,47		
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby w przypadku terapii BSC w perspektywie płatnika publicznego - chorzy w wieku poniżej 75 lat (PLN)	0,28	min	0,28		
		max	0,28		
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby w przypadku terapii BSC w perspektywie płatnika publicznego - chorzy w wieku lat 75+ (PLN)	0,72	min	0,72		
		max	0,73		
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby w przypadku terapii BSC w perspektywie wspólnej (PLN)	2,42	min	2,18		
		max	2,63		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)	271,00	min	177,00	<p>Analiza podstawowa: wartość średnia z wariantów minimalnego i maksymalnego</p> <p>Wartości min: oszacowanie wykonane przy założeniu minimalnego wykorzystania świadczeń obejmujących badania kwalifikujące do programu (jedna porada lekarska związana z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, oceną nasilenia objawów choroby wg EASI, oceną nasilenia zmian BSA oraz oceną jakości życia wg DLQI)</p> <p>Wartości max: oszacowanie wykonane przy założeniu maksymalnego wykorzystania świadczeń obejmujących badania kwalifikujące do programu (odrębne porady lekarskie związane z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, oceną nasilenia objawów choroby wg EASI, oceną nasilenia zmian BSA oraz oceną jakości życia wg DLQI; dodatkowe świadczenie związane z wykonaniem procedury <i>Elektrokardiografia z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)</i>)</p>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
		max	365,00		
Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny (PLN)	358,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry</i> . Przyjęto, że koszt ten rozliczany jest proporcjonalnie do czasu leczenia w programie lekowym.	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania w programie lekowym - badania po 8 tygodniach (PLN)	110,00	min	44,00	<p>Przyjęto konserwatywnie, że w przypadku leczenia UPA poza kosztem monitorowania w programie lekowym (rozliczanym wg ryczałtu rocznego) ponoszony jest dodatkowo jednorazowy koszt badań monitorujących po 8 tygodniach leczenia w programie (zgodnie z zapisami <i>Projektu programu lekowego AZS</i>).</p> <p>Analiza podstawowa: wartość średnia z wariantów minimalnego i maksymalnego</p> <p>Wartości min: oszacowanie wykonane przy założeniu jednej</p>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	176,00	<p>porady lekarskiej związanej z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, oceną nasilenia objawów choroby wg EASI, oceną jakości życia wg DLQI oraz analizą leków miejscowych i ich dawek stosowanych przewlekłe na podstawie dokumentacji medycznej</p> <p>Wartości max: oszacowanie wykonane przy założeniu odrębnych porad lekarskich związanych z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, oceną nasilenia objawów choroby wg EASI, oceną jakości życia wg DLQI oraz analizą leków miejscowych i ich dawek stosowanych przewlekłe na podstawie dokumentacji medycznej</p>	
Koszt badań w ramach monitorowania chorego na AZS poza PL (PLN)	163,00	min	119,00	<p>Przyjęto zestaw badań monitorujących i częstotliwość monitorowania leczenia analogiczną jak w <i>Programie lekowym AZS</i>.</p> <p>Analiza podstawowa: wartość średnia z wariantów minimalnego i maksymalnego</p> <p>Wartości min: oszacowanie wykonane przy założeniu jednej porady lekarskiej związanej z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, oceną nasilenia objawów choroby wg EASI oraz oceną jakości życia wg DLQI</p>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
		max	207,00	<p>Wartości max: oszacowanie wykonane przy założeniu odrębnych porad lekarskich związanych z oceną ogólnego stanu zdrowia pacjenta, oceną nasilenia objawów choroby wg EASI oraz oceną jakości życia wg DLQI</p>	
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	alter	486,72	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i></p> <p>Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i></p>	Zarządzenie programy lekowe

Tabela 12.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Koszt podskórnego podania DUPI	wszystkie cykle	I cykl	W analizie podstawowej przyjęto, że koszt podania DUPI jest naliczany przy każdym podaniu leku. W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym koszt podania DUPI jest naliczany tylko przy pierwszym podaniu leku u danego pacjenta, a kolejne dawki są przyjmowane samodzielnie przez chorego.	Założenie
Koszt tygodniowy najlepszego leczenia wspomagającego	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej przyjęto średnie koszty poszczególnych substancji czynnych (w przypadku leków refundowanych ważone udziałami z <i>Danych NFZ</i>). W analizie scenariuszy testowano przyjęcie jednocześnie minimalnych lub maksymalnych kosztów poszczególnych substancji czynnych składających się na najlepsze leczenie wspomagające.	<i>NICE Dupilumab, NICE Baricitinib, Wykaz leków refundowanych, Dane NFZ, Medycyna Praktyczna, Apteka DOZ.pl</i>
		wariant maksymalny		
Koszt tygodniowy leczenia zaostrzeń choroby	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej przyjęto średnie koszty poszczególnych substancji czynnych (w przypadku leków refundowanych ważone udziałami z <i>Danych NFZ</i>). W analizie scenariuszy testowano przyjęcie jednocześnie minimalnych lub maksymalnych kosztów poszczególnych substancji czynnych składających się na leczenie zaostrzeń choroby.	<i>NICE Dupilumab, NICE Baricitinib, Wykaz leków refundowanych, Dane NFZ, Medycyna Praktyczna</i>
		wariant maksymalny		

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Źródło danych do oszacowania użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie	NICE Baricitinib (dzieci 12-17 lat) / Zimmermann 2018 (dorośli)	Zimmermann 2018 (dzieci 12-17 lat) / NICE Baricitinib (dorośli) Hsieh 2021	W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności dla chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie ze źródeł danych, które przedstawiają wartości odpowiadające strukturze modelu (w tym stanom wyróżnionym ze względu na kryteria odpowiedzi EASI). W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie danych z	NICE Baricitinib, Zimmermann 2018, Hsieh 2021, Poole 2009, Andersen 2020, Vietri 2017, Poole 2010

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		Poole 2009	<p>pozostałych publikacji będących wynikiem przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia.</p> <p>Wartości z analizy podstawowej oraz testowane w ramach analizy scenariuszy opisano w ramach parametrów modelu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie - postać umiarkowana do ciężkiej (EQ-5D) - Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie - postać umiarkowana (EQ-5D) - Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie - postać ciężka (EQ-5D) 	
		Andersen 2020		
		Vietri 2017		
		Poole 2010		
Źródło danych do oszacowania użyteczności chorych odpowiadających na leczenie	NICE Baricitinib i Zimmermann 2018	Hsieh 2021	<ul style="list-style-type: none"> - Użyteczność chorych z odpowiedzią $50 \leq \text{EASI} < 75$ (EQ-5D) - Użyteczność chorych z odpowiedzią $75 \leq \text{EASI} < 90$ (EQ-5D) - Użyteczność chorych z odpowiedzią $\text{EASI} > 90$ (EQ-5D) 	<p><i>NICE Baricitinib, Zimmermann 2018, Hsieh 2021, Poole 2009</i></p>
Poole 2009				

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanego leku. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS i bez RSS.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁹).

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 17.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja dorosłych z ciężką postacią AZS

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

⁹ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 18.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja dorosłych z umiarkowaną postacią AZS

Kategoria	Koszt		Konsekwencja	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1	1	1	1	1
2				
3	3	3	3	3
4				
5	5	5	5	5
6				
7	7	7	7	7
8				
9	9	9	9	9
10				
11	11	11	11	11
12				
13	13	13	13	13
14				
15	15	15	15	15
16				
17	17	17	17	17
18				
19	19	19	19	19
20				

Tabela 19.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS

Kategoria	Koszt		Konsekwencja	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1	1	1	1	1
2				
3	3	3	3	3
4				
5	5	5	5	5
6				
7	7	7	7	7
8				
9	9	9	9	9
10				
11	11	11	11	11
12				
13	13	13	13	13
14				
15	15	15	15	15
16				
17	17	17	17	17
18				
19	19	19	19	19
20				

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 17.5. wskazują jednak, że kluczowy wpływ na rezultaty analizy ekonomicznej wykazywano przede wszystkim w przypadku scenariuszy, w ramach których testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie ([REDACTED] [REDACTED]). W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu. W ramach analizy testowano natomiast wiele alternatywnych wariantów modelowania w ramach analizy scenariuszy, której idea jest zbliżona do analizy wielokierunkowej.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.5.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Wyniki walidacji wewnętrznej¹⁰

Kategoria	K1	K2	K3		K4		K5		K6		K7
			K3.1	K3.2	K4.1	K4.2	K5.1	K5.2	K6.1	K6.2	
...
...
...
...
...
...
...
...

¹⁰ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach są równe wartościom zgodnym z założeniami modelu. Rozważono następujące równanie:

- ⊕ odsetek chorych w stanie $50 \leq \text{EASI} < 75$ + odsetek chorych w stanie $75 \leq \text{EASI} < 90$ + odsetek chorych w stanie $90 \leq \text{EASI} \leq 100$ + odsetek chorych w stanie brak odpowiedzi na leczenie + skumulowany odsetek chorych w stanie zgon = 1.

W ramach wykonanej walidacji powyższe równania zostały spełnione we wszystkich cyklach modelu.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.2.) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Rinvoq™. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji i dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń, które wymieniono w rozdziale 7.1. Chory wchodzi do modelu w stanie braku odpowiedzi na leczenie i rozpoczyna terapię z wykorzystaniem wnioskowanej technologii lub komparatora (I linia). W zależności od skuteczności terapii pacjent może uzyskać odpowiedź na leczenie i przejść do jednego z 3 stanów odpowiedzi lub pozostać w stanie braku odpowiedzi. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach leczenia lub stwierdzenia jej utraty w trakcie kolejnych wizyt monitorujących (przeprowadzanych co 3 miesiące) chory przechodzi na kolejną linię leczenia i stosuje BSC w stanie braku odpowiedzi do końca horyzontu czasowego analizy.

W ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności upadacytynibu względem DUPI oraz BSC została wykonana na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliły na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. W związku z powyższym wyniki tych badań zostały uwzględnione w oszacowaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu dla chorych leczonych porównywanymi technologiami.

W wariantcie podstawowym analizy uwzględniono użyteczności ze źródeł danych, które przedstawiają wartości odpowiadające strukturze modelu, tj. opracowania *NICE Baricitinib* oraz publikacji *Zimmermann 2018*. Ze względu na duże zróżnicowanie jakości życia chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w poszczególnych subpopulacjach uwzględnionych w niniejszej analizie, użyteczności w tym stanie przyjęto oddzielnie dla chorych z umiarkowaną, ciężką oraz umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS. W stanach odpowiedzi na leczenie założono natomiast te same użyteczności dla wszystkich analizowanych subpopulacji, ponieważ w grupach chorych z odpowiedzią EASI-50, EASI-75 oraz EASI-90 nie notuje się znaczących różnic w użyteczności pomiędzy umiarkowaną oraz ciężką postacią AZS [*Zimmermann 2018*]. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z przyjętymi wartościami, w analizie scenariuszy testowano uwzględnienie danych z pozostałych publikacji będących wynikiem przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia.

W analizie uwzględniono 63-letni, tj. dożywotni horyzont czasowy w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS oraz 6-letni horyzont czasowy w populacji młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS, które pozwalają w pełni uchwycić efekt inkrementalny pomiędzy porównywanymi technologiami. Założono również, że jeden rok ma 52 tygodnie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania upadacytynibu w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry w ramach programu lekowego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej, wskazanie refundacyjne dupilumabu oraz dostępność wyników badań klinicznych, wnioskowaną interwencję porównano z komparatorami w ramach 3 oddzielnych subpopulacji:

- ⊗ dorosłych z ciężką postacią AZS (porównanie z dupilumabem);
- ⊗ dorosłych z umiarkowaną postacią AZS (porównanie z BSC);
- ⊗ młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS (porównanie z BSC)

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji, na podstawie której została wykonana ocena porównawcza skuteczności upadacytynibu względem komparatorów w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych NFZ, opracowań NICE [NICE Dupilumab, NICE Baricitinib]* oraz danych z aptek [*Medycyna Praktyczna, Apteka DOZ.pl*]. Koszt procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 63-letnim, tj. dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS oraz 6-letnim horyzoncie czasowym w populacji młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak pamiętać, że obecnie chorzy z populacji, w ramach których wykonano porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym, nie mają dostępu do jakiegokolwiek aktywnej terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie upadacytynibu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 17.2. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytynibu w populacji chorych na AZS. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na atopowe zapalenie skóry;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 21.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	dermatitis OR dermatitides OR eczema	136 513
#2	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR E5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	58 392
#3	#1 AND #2	199

Data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

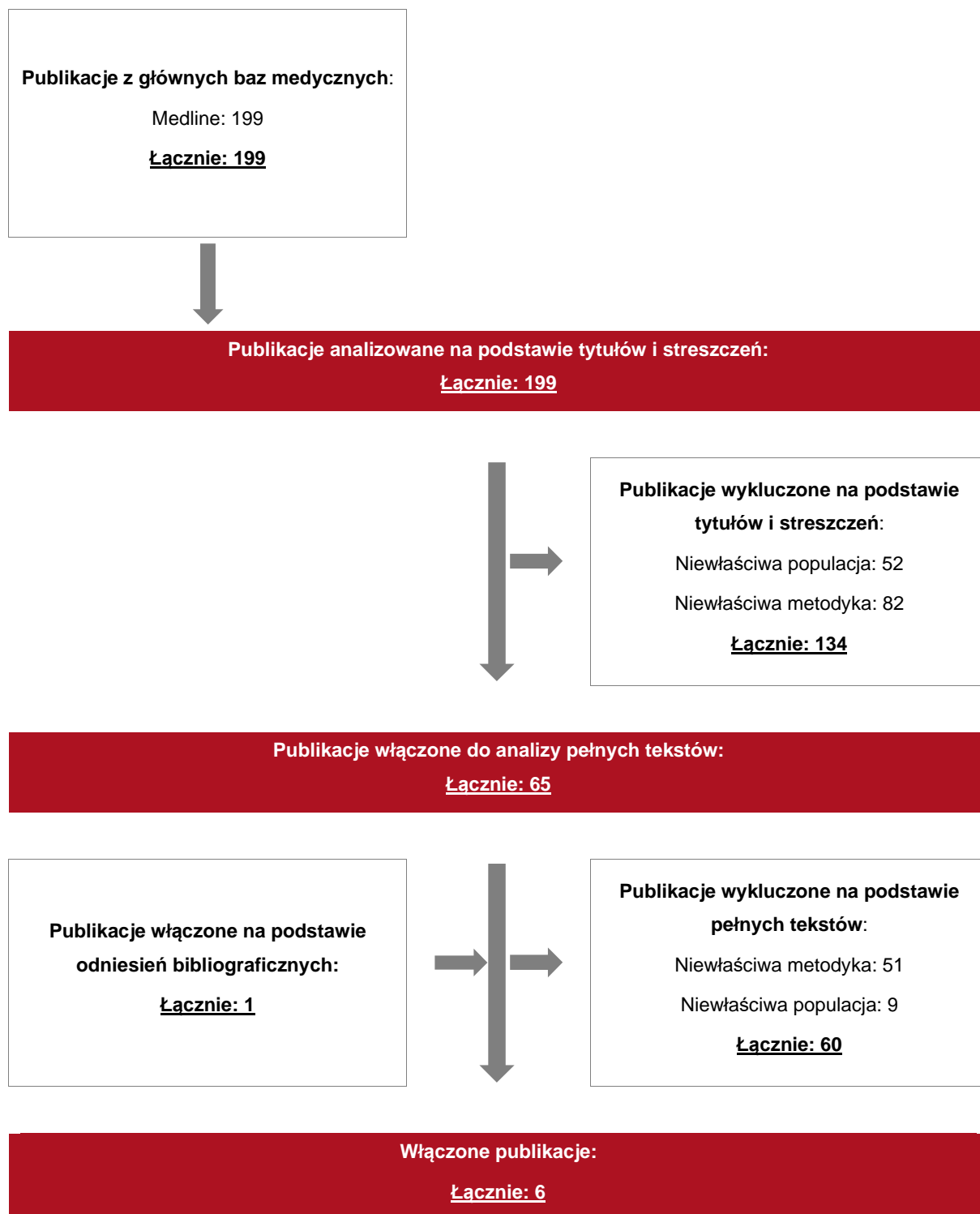
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 9.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 199 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 7.4. w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia w pierwszej kolejności włączano publikacje, w których oszacowania użyteczności w skali EQ-5D przedstawiono dla grup chorych wydzielonych ze względu na stopień nasilenia choroby. W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego do analizy włączono następujące publikacje do oceny jakości życia chorych: *Hsieh 2021*, *Poole 2009*, *Poole 2010*, *Andersen 2020*, *Zimmermann 2018* oraz publikację *Vietri 2017* na podstawie odniesienia bibliograficznego z przeglądu *Capucci 2020*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22.
Średnia użyteczność w skali EQ-5D według stopnia nasilenia AZS

Publikacja	Użyteczność w skali EQ-5D według stopnia nasilenia choroby		
	łagodny	umiarkowany	ciężki
<i>Hsieh 2021</i>	0,910	0,820	0,700
<i>Poole 2009</i>	0,848	0,796	0,760
<i>Andersen 2020</i>	b/d	0,770	0,583*
<i>Vietri 2017</i>	b/d	0,790	0,610
<i>Poole 2010**</i>	b/d	0,771	0,666

* wartość średnia dla 3 przedziałów ciężkiego nasilenia choroby wyznaczonych na podstawie skali PO-SCORAD dla populacji europejskiej

** uwzględniono średnie użyteczności z 2 populacji uwzględnionych w badaniu *Poole 2010*

Tabela 23.

Użyteczności w skali EQ-5D wg kryteriów odpowiedzi EASI z publikacji Zimmermann 2018

Kategoria EASI	postać umiarkowana AZS	postać ciężka AZS
Wartość początkowa / brak odpowiedzi	0,684	0,535
EASI-50	0,892	0,882
EASI-75	0,893	0,890
EASI-90	0,907	0,911

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączone badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na atopowe zapalenie skóry;
- ⊕ **interwencja:** upadacytynib (UPA);
- ⊕ **komparatory:** dupilumab (DUPI), najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 24.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 525 542	105 554
#2	Rinvoq OR upadacitinib	254	425
#3	#1 AND #2	21	18

Data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Rinvoq	2
2	upadacitinib	14

Data ostatniego wyszukiwania: 09.12.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

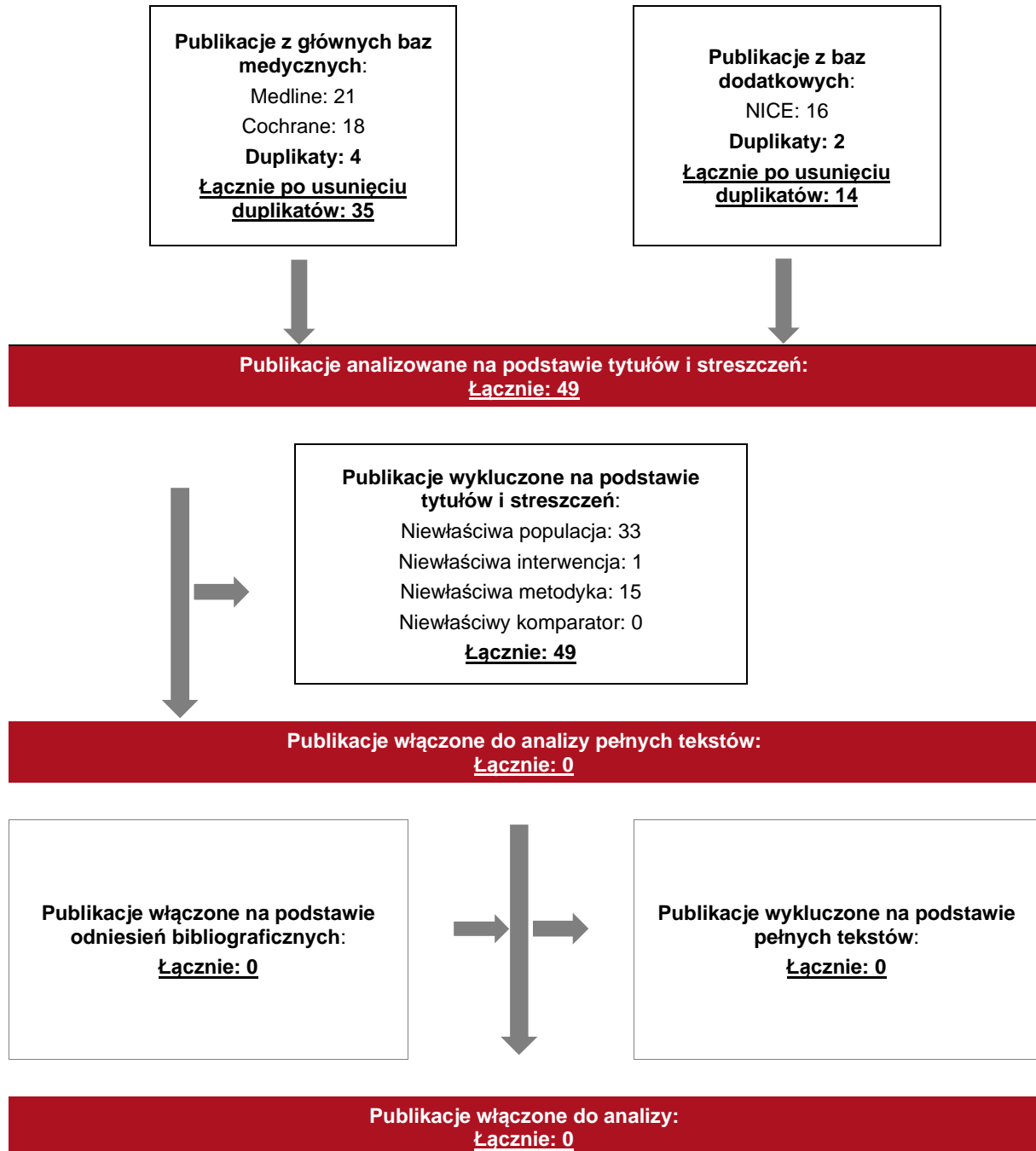
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 10.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej i po usunięciu duplikatów odnaleziono łącznie 49 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 21 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 18 publikacji (w tym 4 duplikaty);
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 16 publikacji (w tym 2 duplikaty).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytynibu we wnioskowanej populacji chorych. W związku z tym, że nie odnaleziono jakiegokolwiek analizy dla zastosowania UPA w leczeniu AZS, należy przyjąć, że nie istnieje także opublikowana analiza ekonomiczna prezentująca wyniki w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (na podstawie *ChPL Rinvoq™* UPA stosuje się w leczeniu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego).

17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach nowej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Rinvoq™ nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Objęcie refundacją upadacytynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej w kategorii dostępności refundacyjnej: *Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego*. Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Rinvoq™ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu (28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu)*.

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 26.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 17.5.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	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;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 17.5.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu – analiza podstawowa.....	34
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	37
Tabela 3. Charakterystyka kosztowa leku Rinvog™	39
Tabela 4. Tygodniowa dawka technologii wchodzących w skład najlepszego leczenia wspomagającego.....	41
Tabela 5. Tygodniowy koszt najlepszego leczenia wspomagającego (PLN).....	41
Tabela 6. Całkowita dawka poszczególnych technologii stosowanych w leczeniu zaostrzenia choroby.....	42
Tabela 7. Odsetki chorych stosujących dany typ terapii ratunkowej oraz średnia liczba zaostrzeń choroby w skali roku.....	43
Tabela 8. Tygodniowy koszt najlepszego leczenia wspomagającego (PLN).....	43
Tabela 9. Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	44
Tabela 10. Koszty różniące w analizie podstawowej – podsumowanie.....	48
Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	51
Tabela 12. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	62
Tabela 13. Wyniki analizy CUA z uwzględnieniem proponowanego RSS – perspektywa płatnika publicznego	66
Tabela 14. Wyniki analizy CUA z uwzględnieniem proponowanego RSS – perspektywa wspólna	67
Tabela 15. Wyniki analizy CUA bez uwzględnienia proponowanego RSS – perspektywa płatnika publicznego	68
Tabela 16. Wyniki analizy CUA bez uwzględnienia proponowanego RSS – perspektywa wspólna	69

Tabela 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja dorosłych z ciężką postacią AZS	70
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja dorosłych z umiarkowaną postacią AZS	71
Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS	71
Tabela 20. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	75
Tabela 21. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	84
Tabela 22. Średnia użyteczność w skali EQ-5D według stopnia nasilenia AZS	86
Tabela 23. Użyteczności w skali EQ-5D wg kryteriów odpowiedzi EASI z publikacji <i>Zimmermann 2018</i>	87
Tabela 24. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	89
Tabela 25. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	89
Tabela 26. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych z ciężką postacią AZS	96
Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych z umiarkowaną postacią AZS	99

Tabela 29.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS	102
Tabela 30.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych z ciężką postacią AZS	105
Tabela 31.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS – populacja dorosłych z umiarkowaną postacią AZS	108
Tabela 32.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS – populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.....	111
Tabela 33.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych z ciężką postacią AZS	114
Tabela 34.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych z umiarkowaną postacią AZS	117
Tabela 35.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS	120
Tabela 36.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych z ciężką postacią AZS	123
Tabela 37.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS – populacja dorosłych z umiarkowaną postacią AZS	126

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS – populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS.....129

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego – do 16. tygodnia.....	26
Rysunek 2. Struktura modelu ekonomicznego – od 17. tygodnia.....	26
Rysunek 3. Odsetki chorych w ramieniu UPA w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego – analiza podstawowa	30
Rysunek 4. Odsetki chorych w ramieniu DUPI w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego	30
Rysunek 5. Odsetki chorych w ramieniu UPA w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego – analiza podstawowa	31
Rysunek 6. Odsetki chorych w ramieniu BSC w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną postacią AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego	31
Rysunek 7. Odsetki chorych w ramieniu UPA w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego – analiza podstawowa.....	32
Rysunek 8. Odsetki chorych w ramieniu BSC w populacji młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej postaci AZS w pierwszym roku modelu ekonomicznego	32
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu	85
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	90

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Poole 2009	Poole C.D., Chambers C., Sidhu M.K., Currie C.J., <i>Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study</i> , Br J Dermatol. 2009 Dec;161(6):1335-40
Poole 2010	Poole C.D., Chambers C., Allsopp R., Currie C.J., <i>Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids</i> , J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jun;24(6):674-8
Program lekowy AZS	Program lekowy B.124 LECZENIE CHORYCH Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY (ICD-10: L20) stanowiący załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Projekt programu lekowego AZS	Projekt programu lekowego „LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY UPADACYTYNIBEM (ICD-10 L20)”
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vietri 2017	Vietri J., Nyberg F., Varol N., <i>The impact of severity of atopic dermatitis on patient-reported outcomes of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis</i> , J Am Acad Dermatol 2017;76(6):AB254
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 09-07-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26-11-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zimmermann 2018	Zimmermann M., Rind D., Chapman R. i in., <i>Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis</i> , J Drugs Dermatol. 2018 Jul 1;17(7):750-756