# Produkt leczniczy **Cibinqo® (abrocytynib)** w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych – analiza ekonomiczna

**Instytut Arcana a Certara Company**
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2022 (pierwotna wersja)
październik 2022 (wersja po MW)

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

# SPIS TREŚCI

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY ..... 4**

**INDEKS SKRÓTÓW ..... 5**

**STRESZCZENIE ..... 6**

**1. ANALIZA EKONOMICZNA ..... 8**

1.1. CEL ANALIZY ..... 8

1.2. METODYKA ..... 8

1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego ..... 8

1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej ..... 12

1.2.3. Perspektywa ..... 13

1.2.4. Horyzont czasowy ..... 13

1.2.5. Dyskontowanie ..... 13

1.2.6. Technika analityczna ..... 14

1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cibinqo® ..... 15

1.3. MODEL DECYZYJNY ..... 15

1.3.1. Opis modelu ..... 15

1.3.2. Główne założenia modelu ..... 18

1.3.3. Walidacja modelu ..... 20

1.4. PARAMETRY MODELU ..... 20

1.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu ..... 20

1.4.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej ..... 21

1.4.2.1. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ..... 22

1.4.2.2. Odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu i 52 tygodniu ..... 22

1.4.2.3. Przerwanie leczenia ..... 24

1.4.3. Śmiertelność ..... 24

1.4.4. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów ..... 25

1.4.4.1. Dawkowanie leków ..... 25

1.4.4.2. Koszty abrocytynibu ..... 26

1.4.4.3. Koszty dupilumabu ..... 28

1.4.4.4. Koszty standardowej terapii (SoC) ..... 28

1.4.4.5. Koszt kwalifikacji do programu lekowego ..... 30

1.4.4.6. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego ..... 30

1.4.4.7. Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego ..... 31

**1.4.4.8. KOSZTY MONITOROWANIA POZA PROGRAMEM LEKOWYM ..... 31**

1.4.4.9. Pozostałe koszty w modelu ..... 31

1.4.5. Współczynnik *compliance* ..... 32

1.4.6. Użyteczności ..... 32

1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ ..... 37

1.6. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH ..... 37

1.7. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU ..... 38

1.8. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI ..... 39

1.9. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW ..... 40

1.9.1. Analiza podstawowa: umiarkowana postać AZS ..... 40

1.9.2. Analiza podstawowa: ciężka postać AZS ..... 40
1.9.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa ..... 41
**1.9.3.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI ..... 41**
**1.9.3.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI ..... 46**
1.10. OGRANICZENIA I DYSKUSJA ..... 50
1.10.1. Ograniczenia analizy ..... 50
1.10.2. Dyskusja i wnioski ..... 51
**2. ZAŁĄCZNIKI ..... 54**
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH ..... 54
2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych ..... 55
2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych ..... 55
2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu ..... 56
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI ..... 56
2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności ..... 56
2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności ..... 57
2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności ..... 58
2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności ..... 58
2.3. PRZEGLĄD SLR/NMA ..... 59
2.4. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DLA DODATKOWYCH DANYCH DO MODELU ..... 61
2.5. PRAWDOPODOBIEŃSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ ..... 61
**3. PIŚMIENNICTWO ..... 65**
**4. SPIS TABEL ..... 68**
**5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW ..... 70**

# LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

| | | |
|---|---|---|
| **ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA** | **Pfizer Polska Sp. z o.o.** | ul. Żwirki i Wigury 16B<br>02-092 Warszawa |
| **WYKONAWCA** | **Instytut Arcana a Certara Company** | ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków<br>tel./fax: +48 12 263 60 38<br>www.inar.pl |
| **DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY** | **kwiecień 2022 (pierwotna wersja)<br>październik 2022 (wersja po MW)** | |

| **AUTORZY - Instytut Arcana** | |
|---|---|
| [redacted] | Współtworzenie koncepcji merytorycznej<br>Adaptacja modelu<br>Walidacja modelu<br>Przegląd analiz ekonomicznych<br>Wyszukiwanie użyteczności<br>Opracowanie dokumentu |
| [redacted] | Współtworzenie koncepcji merytorycznej<br>Adaptacja modelu<br>Opracowanie dokumentu |
| [redacted] | Współtworzenie koncepcji merytorycznej<br>Nadzór merytoryczny |
| [redacted] | Współtworzenie koncepcji merytorycznej |

## EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie dermatologii mającymi doświadczenie w leczeniu AZS w Polsce.

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [39]. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (*Pfizer Polska Sp. z o.o.*). Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Pfizer Polska Sp. z o.o.*.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

# INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|---|---|
| **ABRO** | Abrocytynib |
| **AE** | Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) |
| **AOTMiT** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| **ChPL** | Charakterystyka produktu leczniczego |
| **CMA** | Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation* analysis, CMA) |
| **CUA** | Analiza koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*) |
| **CUR** | Współczynnik koszty-użyteczność (ang. *cost-utility ratio*) |
| **DLQI** | Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*) |
| **DUPI** | Dupilumab |
| **EASI** | Skala nasilenia choroby (ang. *Eczema Area and Severity Index*) |
| **GKS** | Glikokortykosteroidy |
| **HRQoL** | Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*) |
| **HTA** | Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*) |
| **IC** | Koszt inkrementalny (ang. *incremental cost*) |
| **ICD-10** | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) |
| **ICUR** | Współczynnik koszty-użyteczność (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) |
| **kg** | Kilogram |
| **mg** | Miligram |
| **MTX** | Metotreksat |
| **m.c.** | Masa ciała |
| **NICE** | *National Institute for Health and Clinical Excellence* |
| **NFZ** | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| **Op.** | Opakowanie |
| **OWSA** | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. *one-way sensitivity analysis*) |
| **PICOS** | Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*) |
| **Pkt.** | Punkt |
| **PL** | Program Lekowy |
| **PSA** | Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*) |
| **r.ż.** | Rok życia |
| **PTD** | Polskie Towarzystwo Dermatologiczne |
| **RCT** | Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial)* |
| **RSS** | Instrument podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*) |
| **QALY** | Lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life-Years*) |
| **SD** | Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*) |
| **SoC** | Terapia standardowa (ang. standard of care); |
| **tyg.** | Tydzień |
| **WHO** | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*) |

# STRESZCZENIE

## Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii abrocytynibem (produkt leczniczy Cibinqo®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych (ICD-10 L20)".

Obecnie terapia abrocytynibem nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*.

## Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [15] oraz analizą efektywności klinicznej [16]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią dorośli z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (AZS), którzy wymagają leczenia ogólnego i którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego [35].

Od listopada 2021 roku w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)" jedynym lekiem dedykowanym dla populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS jest dupilumab.

Efektywność kosztów i efektów abrocytynibu (Cibinqo®) oceniono metodą analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w analizowanej populacji były abrocytynib (ABRO) oraz standardowa terapia (SoC, ang. *standard of care*) dla pacjentów z umiarkowaną postacią AZS oraz dupilumab dla pacjentów z ciężką postacią AZS.

W celu oceny opłacalności leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy, utworzony w programie *MS Excel*, model korporacyjny *Abrocitinib_CEM*, który uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej w dożywotnim horyzoncie czasowym. Skonstruowany hybrydowy model analizy użyteczności kosztów składa się z drzewa decyzyjnego określającego wyniki krótkoterminowe (do 52 tygodnia), po którym następuje kohortowy model Markowa określający wyniki długoterminowe (powyżej 52 tygodnia). Został on zaprojektowany w celu oceny różnicy w długoterminowych kosztach, latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i czasie trwania odpowiedzi na leczenie abrocytynibem i technologii alternatywnych (komparatorów).

Kluczowe dane wejściowe dotyczące skuteczności wykorzystane w modelu obejmują czas do wystąpienia odpowiedzi, odpowiedź w 16 tygodniu i 52 tygodniu (drzewo decyzyjne), roczną utratę odpowiedzi na leczenie (model Markowa) oraz przerwanie leczenia zarówno w roku rozpoczęcia leczenia, jak i w każdym kolejnym roku (drzewo decyzyjne i model Markowa). Model jest kompatybilny z zapisami proponowanego i obowiązującego programu lekowego B.124. Leczenie w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leczenia (ABRO, DUPI), koszty terapii standardowej, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego, koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym i poza programem lekowym, koszty leczenia wspomagającego oraz pozostałe koszty w modelu.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

## Wyniki analizy

[redacted]

[redacted]

## Wnioski końcowe

Atopowe zapalenie skóry, inaczej wyprysk atopowy, to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie [30]. Wg opinii eksperta (prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii) przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla leku Dupixent® aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, nie reagujących na terapie ogólne (cyklosporyna, MTX, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) [2].

Obecne zapisy programu leczenia atopowego zapalenia skóry dla dupilumabu w Polsce uniemożliwiają włączenie do leczenia pacjentów z umiarkowaną postacią AZS. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba medyczna dla tej grupy chorych.

Wprowadzenie refundacji produktu Cibinqo® w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności dla pacjentów z AZS. Wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

# 1. ANALIZA EKONOMICZNA

## 1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii abrocytynibem:

- produkt leczniczy Cibinqo®, tabletki, 50 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo®, tabletki, 100 mg, 28 tabl.;
- produkt leczniczy Cibinqo®, tabletki, 200 mg, 28 tabl.

w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych (ICD-10 L20)".

Obecnie terapia abrocytynibem nie jest finansowana ze środków płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.2.1).

Efektywność kosztów i efektów abrocytynibu (Cibinqo®) oceniono metodą analizy koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w analizowanej populacji były abrocytynib (ABRO) oraz standardowa terapia (SoC, ang. *standard of care*) dla pacjentów z umiarkowaną postacią AZS i dupilumab (DUPI) dla pacjentów z ciężką postacią AZS.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*.

## 1.2. Metodyka

### 1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [15] oraz analizą efektywności klinicznej [16]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

***Populacja (P)***

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cibinqo® [9] abrocytynib jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego (ogólnego).

Populację docelową stanowią dorośli z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, którzy wymagają leczenia ogólnego i którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym [35].

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych (ICD-10 L20)" jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego.

***Interwencja (I)***

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cibinqo® (abrocytynib), dostępny w postaci tabletek (50 mg, 100 mg, 200 mg).

Abrocytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1. Kinazy janusowe (JAK) to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Cibinqo® moduluje szlak sygnałowy w punkcie JAK1, zapobiegając fosforylacji i aktywacji białek STAT.

Produkt leczniczy Cibinqo® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry [9].

Zalecana dawka produktu Cibinqo® do leczenia pacjentów dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry wynosi 200 mg raz na dobę. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę. Podczas leczenia dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć w zależności od tolerancji i skuteczności. Należy rozważyć najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. Maksymalna dawka dobowa to 200 mg.

Produkt leczniczy Cibinqo® można stosować w skojarzeniu z produktami do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry lub w monoterapii.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [15].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [33] obecnie lek Cibinqo® nie jest refundowany.

***Komparator (C)***

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [42].

Jako podstawową terapię w AZS (niezależnie od stopnia nasilenia objawów) odnalezione wytyczne na etapie analizy problemu decyzyjnego wskazują odpowiednią pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów. Wspomagająco można również stosować miejscowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwświądowe z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych oraz antybiotyki w przypadku zakażeń skóry. W ciężkim AZS stosuje się cyklosporynę (jako lek I wyboru), dupilumab (jako lek II wyboru), oraz leki pozarejestracyjne: metotreksat (MTX), azatiopryna, mykofenolan mofetylu w przypadku braku efektywności lub przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny. We wszystkich wytycznych zalecane jest również stosowanie glikokortykosteroidów, jednak z wyraźnym zaznaczeniem ostrożności i czasu ich stosowania.

Wg opinii eksperta (prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii) przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla leku Dupixent® aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, nie reagujących na wymienione powyżej terapie (cyklosporyna, MTX, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) [2].

W leczeniu atopowego zapalenia skóry, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [33], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym (hydrokortyzon, klobetazol, flutykazon, mometazon, betametazon, deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon) refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w leczeniu atopowego zapalenia skóry lub bardziej ogólnie, w chorobach dermatologicznych wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów (część preparatów; poziom odpłatności: 50%, 30% lub ryczałt);
- leki przeciwhistaminowe (cetyryzyna, dichlorowodorek lewocetyryzyny i loratadyna) są obecnie refundowane w Polsce we wskazaniach pozarejestracyjnych (poziom odpłatności 30%):
    - cetyryzyna i lewocetyryzyna: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia;
    - loratadyna: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergia pokarmowa – u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia;
- cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny do stosowania ogólnego) refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (poziom odpłatności ryczałt), w tym:
    - leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (preparat Cyclaid);
    - leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konieczne jest leczenie ogólne (preparaty Equoral i Sandimmun Neoral);
- azatiopryna oraz metotreksat refundowane są m.in. we wskazaniu off-label - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (potencjalnie również w AZS);
- dupilumab dostępny w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)" od 1 listopada 2021 r.

Wskazywane w wytycznych klinicznych preparaty takrolimusu, feksofenadyny, pimekrolimusu, mykofenolanu mofetylu, immunoterapii alergenowej oraz interferon gamma nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu AZS.

Fototerapia jest świadczeniem gwarantowanym i jest finansowana w ramach procedury 99.821 („Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry") w ramach katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [48], jednak zgodnie z opinią ekspertów klinicznych jest ona stosowana tylko w nielicznych ośrodkach w Polsce [39].

W tabeli poniżej przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatora/ów dla abrocytynibu w analizowanym wskazaniu. Rozpatrywanymi technologiami alternatywnymi dla abrocytynibu były refundowane w Polsce terapie stasowane w leczeniu AZS tj. kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym, leki przeciwhistaminowe, cyklosporyna A, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, dupilumab, fototerapia oraz standardowa terapia obejmująca zastosowanie leczenia miejscowego, którego podstawę stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny.

**Tabela 1. Uzasadnienie wyboru komparator/ów dla abrocytynibu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS**

| Potencjalny komparator | Uzasadnienie | Adekwatny komparator |
|---|---|---|
| SoC* – terapia standardowa | Zgodnie z wytycznymi podstawę leczenia miejscowego niezależnie od stopnia nasilenia objawów stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny. | **Tak w umiarkowanej postaci AZS** |
| Kortykosteroidy do stosowania na skórę i o działaniu ogólnoustrojowym | Kortykosteroidy do stosowania na skórę będą terapią dodaną do leczenia abrocytynibem.<br>Kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym - stosowane są jedynie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń, nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej i nie mogą być postrzegane jako efektywny komparator w analizowanym wskazaniu, mogą być rozpatrywane jako element terapii standardowej. | Nie |
| Leki przeciwhistaminowe | Nie ma jednoznacznych dowodów, aby do leczenia świądu AZS stosować leki przeciwhistaminowe I / II klasy (wytyczne polskie [30]). Nie można zatem uznać tych leków jako rutynowej terapii, która mogłaby być zastąpiona przez abrocytynib w praktyce klinicznej. | Nie |
| Cyklosporyna A | Cyklosporyna A jest stosowana jako I linia leczenia systemowego, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie abrocytynib nie zastąpi cyklosporyny, będzie stosowany jako kolejna linia leczenia po cyklosporynie. | Nie |
| Azatiopryna | Żaden z wymienionych preparatów nie został zarejestrowany do leczenia AZS (stosowanie pozarejestracyjne), a dowody na skuteczność tych terapii są ograniczone i cechują się niską jakością. Wymienione technologie lekowe wiążą się ponadto z wysoką częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz teratogennością [30]. Z uwagi na szerokie wskazanie refundacyjne azatiopryny i metotreksatu (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), w ramach którego potencjalnie można zakwalifikować leczenie AZS, nie jest możliwe określenie czy leki te rzeczywiście są refundowane w tym wskazaniu. Jednakże, ze względu na omówioną specyfikę tych substancji, uważa się, że leki te charakteryzują się niskim zużyciem w praktyce klinicznej i można przewidywać, że nie będą one zastępowane przez nowe leki dedykowane pacjentom z atopowym zapaleniem skóry, tj. wnioskowanym abrocytynibem. | Nie |
| Metotreksat | | |
| Mykofenolan mofetylu | | |
| Dupilumab | Jedyny lek biologiczny, który jest dostępny dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią AZS w ramach programu lekowego. Rekomendowany wg wytycznych jako II linia leczenia systemowego u chorych z ciężkim AZS [30]. | **Tak w ciężkiej postaci AZS** |
| Fototerapia | Nie będzie zastępowana przez abrocytynib w praktyce klinicznej i nie stanowi dla niego adekwatnego komparatora w analizowanym wskazaniu. Ponadto wg opinii ekspertów klinicznych tylko nieliczne ośrodki w Polsce oferują leczenie z zastosowaniem fototerapii [39]. | Nie |

*Terapia standardowa obejmuje zastosowanie leczenia miejscowego, podstawę leczenia miejscowego stanowią emolienty oraz miejscowe kortykosteroidy i/lub nierefundowane obecnie w Polsce miejscowe inhibitory kalcyneuryny

[redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie ekonomicznej dokonano porównania abrocytynibu ze standardową terapią (SoC) obejmującą zastosowanie emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów i/lub nierefundowanych obecnie w Polsce miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w przypadku chorych z umiarkowaną postacią AZS oraz dupilumab w przypadku chorych z ciężką postacią AZS.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora i jego opis przedstawiono również w analizie problemu decyzyjnego [15].

***Efekty (O)***

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [16] oraz zapisy obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego, w niniejszej analizie jako punkt istotny klinicznie możliwy do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono odpowiedź w skali EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) oraz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), zdefiniowaną jako odsetek pacjentów, u których uzyskano 50% redukcję wyjściowego wyniku EASI plus poprawę o co najmniej 4 punkty w skali DLQI (wskaźnik EASI-50+DLQI≥4).

Wskaźnik EASI jest skalą oceniającą nasilenie atopowego zapalenia skóry. Została ona stworzona w 2001 roku i przeznaczona jest do oceny zarówno dzieci, jak i dorosłych pacjentów. Jest zmodyfikowaną wersją wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) służącego do oceny nasilenia łuszczycy. Uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Określa każdy z czterech objawów: rumień, naciek, przeczosy i lichenizację, w skali od 0 (brak zmian) do 3 (bardzo mocno nasilone zmiany) w czterech lokalizacjach: głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne, oraz powierzchnię zajętą chorobowo w tych obszarach w zakresie od 0 (brak zmian) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Wskaźnik EASI cechuje się dobrą powtarzalnością i mniejszą niż w przypadku SCORAD odtwarzalnością – duża zmienność występuje zwłaszcza w przypadku oceny nacieku. Jest spójny wewnętrznie i czuły na klinicznie istotne zmiany. Zaletą tej skali jest również jej jednowymiarowość – uwzględnia tylko objawy kliniczne, które są oceniane w z góry określonych obszarach ciała, w przeciwieństwie do SCORAD, gdzie wybór miejsca należy do oceniającego. Czas potrzebny do oceny EASI i SCORAD jest podobny. Uważa się, że skala EASI jest przydatna, bardziej niż SCORAD, do oceny skuteczności leczenia, zwłaszcza w badaniach klinicznych. [7]

Kwestionariusz DLQI służy do prostej i dokładnej oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań, obejmując pytania o świąd, wpływ zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie (0-nieistotne/wcale, 1-trochę, 2-często, 3- bardzo często). Wskaźnik DLQI oblicza się poprzez zsumowanie punktów za każde pytanie. Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Większa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia. Minimalna klinicznie istotna różnica dla DLQI wynosi 4. [11]

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii abrocytynibem zamiast komparatorem (SoC, dupilumab).

### 1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model korporacyjny *Abrocitinib_CEM* (nazywany dalej modelem CEM), którego struktura, założenia oraz dane zostały opisane w dokumencie *Abrocitinib_CEM_Technical_Report* [1]). Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [15] oraz analizą kliniczną [16].

### 1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [42] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt standardowej terapii.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania. W niniejszym dokumencie wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości, a w rozdziale 2.6 przedstawiono analizę wrażliwości z perspektywy wspólnej.

### 1.2.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Atopowe zapalenie skóry, inaczej wyprysk atopowy, to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie [30].

W związku z powyższym analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy.

W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy równy okresowi obserwacji w badaniach (tj. 1 roku, przy założeniu, że 48 tygodni obserwacji w badaniu odpowiada 52 tygodniom).

### 1.2.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [3, 42]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z *Wytycznymi HTA*.

### 1.2.6. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [42] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W zidentyfikowanym w ramach analizy efektywności klinicznej [16] badaniu *Bieber 2021* [6], odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść abrocytynibu w dawce 200 mg vs dupilumab oraz SoC m.in. w zakresie parametru EASI-90 czy EASI-100. W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby wykorzystując otrzymany od Wnioskodawcy model ekonomiczny, w którym porównano opłacalność stosowania produktu leczniczego Cibinqo® z wybranymi komparatorami. W celu uwzględnienia wpływu ocenianej opcji terapeutycznej na jakość życia pacjentów z rozważanej populacji, opłacalność stosowania wnioskowanego abrocytynibu została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{technologia\ oceniana} - Koszt_{technologia\ opcjonalna}}{QALY_{technologia\ oceniana} - QALY_{technologia\ opcjonalna}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności (patrz rozdział 1.5).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Cibinqo® w populacji docelowej przeprowadzono:

- analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów–użyteczności (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania abrocytynibu zamiast komparatora (SoC, dupilumab).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną, ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

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

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [42], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie typu *head-to-head* dowodzące wyższości abrocytynibu nad leczeniem standardowym i dupilumabem (badanie *Bieber 2021* [6]).

### 1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cibinqo®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Cibinqo®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w analizowanej populacji to styczeń 2023 roku.

**Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cibinqo® (abrocytynib)**

| Element informacji o produkcie leczniczym | Wartość / opis składowej |
|---|---|
| Nazwa handlowa[1] | Cibinqo® |
| Nazwa międzynarodowa[1] | Abrocytynib |
| Postać i dawka produktu leczniczego[1] | ▪ tabletki 50 mg<br>▪ tabletki 100 mg<br>▪ tabletki 200 mg |
| Zawartość opakowania jednostkowego[1] | ▪ tabletki 50 mg, 28 tabl.<br>▪ tabletki 100 mg, 28 tabl.<br>▪ tabletki 200 mg, 28 tabl. |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego. |
| Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w ramach programu lekowego |
| Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy[1] | Bezpłatnie[3] |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa[2] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

[1] Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cibinqo®; [2] Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Cibinqo® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Cibinqo® [21]; [3] Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [45] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

## 1.3. Model decyzyjny

### 1.3.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy, utworzony w programie *MS Excel 365*, model korporacyjny *Abrocitinib_CEM*.

Zgodnie z charakterystyką populacji docelowej w warunkach polskich (proponowany program lekowy [35]), pacjenci w modelu to chorzy w wieku 18 lat i powyżej:

- z umiarkowaną lub ciężką postacią atopowego zapalenia skóry:
  - którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;
- którzy wymagają leczenia ogólnego;
- ze wskaźnikiem EASI ≥16.

Model CEM uwzględnia dwie dawki abrocytynibu: 200 mg oraz 100 mg. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecana dawka początkowa abrocytynibu to 200 mg raz na dobę. Dawka 100 mg jest zalecana jedynie u pacjentów w wieku ≥65 lat. Dla szczególnych populacji pacjentów (m.in. pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze zwiększoną ekspozycją spowodowaną zaburzeniami lub współistniejącym leczeniem) zaleca się zmniejszyć dawkę do 50 mg [9]. Zatem jej zastosowanie nie będzie powszechne, a jedynie ograniczone do pojedynczych przypadków pacjentów. Z uwagi na brak danych klinicznych oceniających skuteczność dawki zmniejszonej do 50 mg w modelu CEM nie została ona uwzględniona. Należy jednak zauważyć, że niezależnie od wielkości dawki (100 mg, 50 mg) cena za tabletkę abrocytynibu będzie taka sama.

Skonstruowany hybrydowy model analizy użyteczności kosztów składa się z drzewa decyzyjnego określającego wyniki krótkoterminowe (do 52 tygodnia), po którym następuje kohortowy model Markowa określający wyniki długoterminowe (powyżej 52 tygodnia). Został on zaprojektowany w celu oceny różnicy w długoterminowych kosztach, latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i czasie trwania odpowiedzi na leczenie abrocytynibem i technologii alternatywnych (komparatorów).

Zaprojektowany model hybrydowy odzwierciedla praktykę kliniczną leczenia AZS. Pacjenci wchodzą do modelu poprzez drzewo decyzyjne ([redacted]), gdzie otrzymują abrocytynib lub jeden z komparatorów (SoC, dupilumab). Odpowiedź na leczenie jest następnie oceniana po 16 tygodniach, zgodnie z definicją adekwatnej odpowiedzi (tj. uzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem EASI oraz uzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych). Powyższe założenia są zgodne z proponowanym programem lekowym dla abrocytynibu oraz aktualnym programem lekowym B.124 dla dupilumabu (adekwatna odpowiedź na leczenie tj. EASI-50 + DLQI≥4 oceniana jest po 16 tygodniach terapii) [35, 33]. Jeśli u pacjenta wystąpiła odpowiedź na leczenie i nie przerwał on leczenia, kontynuuje on otrzymywanie tej samej interwencji do 52. tygodnia, kiedy to ponownie oceniana jest odpowiedź na leczenie.

[redacted]

Po 52 tygodniach pacjenci wchodzą do modelu Markowa, który składa się z trzech stanów:

- utrzymanie aktywnej terapii (abrocytynib, dupilumab),
- kolejne leczenie (SoC),
- zgon – stan terminalny.

To, w którym stanie znajdują się pacjenci na początku modelu Markowa, zależy od ich odpowiedzi na aktywne leczenie w ciągu poprzednich 52 tygodni. Jeśli pacjent odpowiedział na leczenie w 16. tygodniu i utrzymał odpowiedź do 52. tygodnia, jest klasyfikowany jako osoba odpowiadająca na leczenie (*responders*) i otrzymuje interwencję w każdym kolejnym cyklu, aż do utraty odpowiedzi, przerwania leczenia lub zgonu.

Natomiast:

- Jeżeli w 16. tygodniu nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, pacjent jest klasyfikowany jako nieodpowiadający na leczenie (*non-responders*) i przechodzi do kolejnego leczenia (SoC).
- Jeżeli u pacjenta wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu, ale przerwał on leczenie przed upływem 52 tygodni, założono, że nie generuje dodatkowych korzyści (tj. poprawy jakości życia i zmniejszenia wykorzystania zasobów medycznych) związanych z aktywnym leczeniem, ale także, że nie są ponoszone żadne dodatkowe wydatki związane z tym leczeniem (tj. koszty nabycia i podawania leku, koszty monitorowania leczenia i wydatki na leczenie działań niepożądanych). Zamiast tego, pacjent otrzymuje leczenie standardowe (SoC) przez pozostały czas w modelu. Dla uproszczenia przyjmuje się, że przerwanie leczenia następuje w połowie odstępu między 16 a 52 tygodniem (tj. w tygodniu 32).
- Jeżeli odpowiedź uzyskano w tygodniu 16., ale utracono ją przed tygodniem 52, założono, że korzyści z leczenia ulegają rozproszeniu, ale koszty leczenia (tj. koszty nabycia leku, wydatki na leczenie działań niepożądanych i koszty monitorowania) nadal narastają do końca okresu leczenia. Następnie pacjenci ci są klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie i otrzymują leczenie standardowe. Podobnie jak w przypadku przerwania leczenia, przyjmuje się, że utrata odpowiedzi na leczenie występuje średnio w połowie odstępu między punktami czasowymi (tj. w tygodniu 32).

Pacjenci, którym nadal podaje się abrocytynib lub technologię alternatywną (dupilumab, SoC) po pierwszych 52 tygodniach leczenia, są leczeni tym produktem w sposób ciągły, aż do utraty odpowiedzi lub przerwania leczenia. Kiedy to nastąpi, pacjenci przechodzą na leczenie standardowe, które otrzymują aż do śmierci.

[redacted]

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, porównując następujące postępowania terapeutyczne (patrz rozdział 1.2.1):

- Leczenie produktem Cibinqo® (abrocytynib) podawanym w ramach proponowanego programu lekowego (interwencja), u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS;
- Stosowanie tzw. terapii standardowej (SoC) obejmującej zastosowanie emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów i/lub nierefundowanych obecnie w Polsce miejscowych inhibitorów kalcyneuryny u chorych z umiarkowaną postacią AZS (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną wyznaczono bazując na wytycznych, dostępności refundowanych opcji terapeutycznych oraz opiniach ekspertów).

- Leczenie produktem Dupixent® (dupilumab) podawanym w ramach programu lekowego B.124, u pacjentów z ciężką postacią AZS.

### 1.3.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu CEM.

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji długości horyzontu czasowego analizy.
- Uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [3, 42].
- Aktywne terapie uwzględnione w analizie obejmują abrocytynib 200 mg (100 mg), dupilumab 300 mg, każde podawane razem z SoC u pacjentów z ciężką postacią AZS. Jako komparator uwzględniono również samą terapię standardową (SoC) u pacjentów z umiarkowaną postacią AZS.
- W analizie podstawowej przyjęto, że abrocytynib i dupilumab są stosowane w skojarzeniu z kontynuacją terapii standardowej (szczegóły rozdział 1.4.2.2). Stosowanie monoterapii abrocytynibem zostało uwzględnione w analizie wrażliwości.
- Kluczowe dane wejściowe dotyczące skuteczności wykorzystane w modelu obejmują czas do wystąpienia odpowiedzi, odpowiedź w 16 tygodniu i 52 tygodniu (drzewo decyzyjne), roczną utratę odpowiedzi na leczenie (model Markowa) oraz przerwanie leczenia zarówno w roku rozpoczęcia leczenia, jak i w każdym kolejnym roku (drzewo decyzyjne i model Markowa).
- Model jest kompatybilny z zapisami proponowanego i obowiązującego programu lekowego B.124. Leczenie w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.
- Wartości użyteczności przedstawione w publikacji *Simpson 2017* [43], w której oceniano jakość życia pacjentów stosujących dupilumab zostały wykorzystane w modelu CEM. Wartości użyteczności zostały oparte na danych EQ-5D-3L zebranych w badaniach klinicznych SOLO 1 i SOLO 2 i różnicują one aktywne leczenie i SoC oraz status odpowiedzi na leczenie (szczegóły rozdział 1.4.6).
- W modelu uwzględniono wycofanie z leczenia obliczone na podstawie danych klinicznych (szczegóły rozdział 1.4.2.3).
- W modelu uwzględniono koszty leków, koszty podania/wydania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kwalifikacji do terapii biologicznej, koszty terapii standardowej oraz pozostałe koszty w modelu.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100% (szczegóły rozdział 1.4.5).
- Założono, że w każdym momencie czasowym modelu z równym prawdopodobieństwem dla porównywanych opcji terapeutycznych, u dorosłych z atopowym zapaleniem skóry może wystąpić zgon. Ryzyko zgonu w zależności od wieku i płci zaczerpnięto z danych Głównego Urzędy Statystycznego, GUS 2020 (Tablice trwania życia [13]).

Podsumowanie głównych założeń modelu ekonomicznego wraz z ich uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3). Parametry modelu zostały szczegółowo opisane w poniższych rozdziałach (rozdział 1.4).

**Tabela 3. Podsumowanie głównych założeń modelu**

| Założenia modelu | Wybrane wartości | Uzasadnienie |
|---|---|---|
| Struktura modelu | Drzewo decyzyjne i model Markowa | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3], które zalecają, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, przy zachowaniu szczegółowości koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych. |
| Horyzont czasowy | Dożywotni | Horyzont czasowy dożywotni (62 lat) z 6-miesięcznym cyklem modelu Markowa i korektą połowy cyklu. Założono, że pacjenci wchodzą do modelu w wieku 38 lat. |

| Założenia modelu | Wybrane wartości | Uzasadnienie |
|---|---|---|
| Długość cyklu Markowa | 6 miesięcy | Długość cyklu w modelu Markowa ustalono na 6 miesięcy, co jest zgodne z rekomendacjami CADTH dla dupilumabu oraz wytycznymi AOTMiT [3]. Wybrana długość cyklu zwiększa precyzję oszacowań w porównaniu do dłuższych cykli. |
| Dawkowanie ABRO | 200 mg raz dziennie lub 100 mg (analiza wrażliwości) | W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [9] i zapisy proponowanego programu lekowego [35]. |
| Dawkowanie DUPI | dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg, co dwa tygodnie | W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [10] i zapisy aktualnego programu lekowego [35]. |
| Przeżycie | Aktualne dane GUS [13] | Biorąc pod uwagę brak zgonów w badaniach klinicznych oraz brak danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS przyjęto śmiertelność dla ogólnej populacji. |
| Charakterystyka pacjentów | Rozdział 1.4.1<br>wiek: 38 lat | Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badań klinicznych (szczegóły opisano w rozdziale 1.4.1). |
| Odpowiedź na leczenie | EASI-50 + DLQI ≥4 | Zgodnie z zapisami proponowanego i aktualnego programu lekowego [35, 33]. |
| Utrzymanie odpowiedzi na leczenie | Liniowe zanikanie efektu | Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących utrzymania odpowiedzi na leczenie w kontekście AZS, w modelu CEM przyjęto jedno z trzech różnych podejść do modelowania wpływu zanikania leczenia na efektywność kosztową. Zanikanie liniowe zakłada, że odsetek pacjentów reagujących na leczenie maleje liniowo. |
| Przerwanie terapii | Rozdział 1.4.2.3 | W oparciu o dane z badań klinicznych dla abrocytynibu i dupilumabu [1]. |
| Źródła kosztów | NFZ, MZ | Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. |
| Źródła użyteczności | Tabela 24 | W analizie podstawowej zastosowano wartości użyteczności przedstawione w publikacji *Simpson 2017* [43], dla dupilumabu, oparte na danych EQ-5D-3L zebranych z badań klinicznych SOLO 1 i SOLO 2, ocenianych w odniesieniu do EASI-75 (Tabela 24). Wartości z publikacji *Simpson 2017* [43] zostały przyjęte zamiast danych EQ-5D zebranych w ramach programu badań JADE ze względu na zastosowanie rygorystycznych kryteriów wykluczenia dotyczących wyjściowych stanów zdrowia psychicznego (np. depresji klinicznej), które nie zostały w podobny sposób zastosowane w badaniach z udziałem dupilumabu. |
| Miara wyników zdrowotnych | QALYs | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3]. |
| Dyskontowanie | 5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3]. |
| Korekta połowy cyklu | Tak | Model CEM umożliwia zastosowanie korekty połowy cyklu do wszystkich kosztów i użyteczności.<br>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] korekta ma zastosowanie w przypadku dłuższych cykli. Ze względu na długość cyklu przyjętą w modelu (6 miesięcy) w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu. |
| Perspektywa | Płatnika publicznego, wspólna (analiza wrażliwości) | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3]. |
| Wskaźnik *compliance* | 100% | Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy. |

### 1.3.3. Walidacja modelu

**Walidacja wewnętrzna**

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.9.3. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

**Walidacja konwergencji**

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w analizowanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną prace uwzględniającą ocenę ekonomiczną stosowania abrocytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry – abstrakt konferencyjny *Stargardter* [44]. Charakterystykę odnalezionego abstraktu przedstawiono w rozdziale 2.1.3. Walidację konwergencji opisano w rozdziale 1.10.2.

**Walidacja zewnętrzna**

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [16].

## 1.4. Parametry modelu

### 1.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu charakterystykę wyjściową populacji (wiek pacjentów) ustalono na poziomie 38 lat na podstawie danych z badania klinicznego JADE COMPARE (*Bieber 2021* [6]). Średni wiek pacjentów w badaniu *Bieber 2021* [6] wynosił 37,7±14,7. Odsetek mężczyzn i kobiet biorących udział w badaniu był podobny (średnia arytmetyczna: odsetek mężczyzn: 50% i kobiet: 50%).

Dane te są wykorzystywane jako jedna ze zmiennych w parametrycznych modelach określających ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon. Poniższe dane określają charakterystykę ogólną pacjentów i są takie same dla wszystkich subpopulacji analizowanych w modelu oryginalnym (dotyczy populacji osób dorosłych).

**Tabela 4. Charakterystyka pacjentów – płeć i wiek**

| Parametr | Wartość |
|---|---|
| **Średni wiek, lata** | 38 |
| **Odsetek kobiet** | 50% |

### 1.4.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Skuteczność w modelu jest ujęta w odniesieniu do narzędzi powszechnie stosowanych przez klinicystów do oceny ciężkości AZS, w tym wskaźnika obszaru i nasilenia wyprysku (EASI), wskaźnika jakości życia dermatologicznego (DLQI), wskaźnika IGA oraz skali *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS). Skuteczność wyraża się w kategoriach prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie u pacjenta, w tym sensie, że przekracza ona wstępnie zdefiniowane progi związane z każdym instrumentem. Na przykład pacjent, o którym mówi się, że odpowiada na aktywne leczenie w kontekście EASI-50, to taki, który osiągnął co najmniej 50% redukcję w swoim wyjściowym wyniku EASI.

Odpowiedź na leczenie, jakkolwiek zdefiniowana, jest prawie zawsze pierwszorzędowym i/lub drugorzędowym punktem końcowym badań klinicznych obejmujących terapie stosowane w AZS. Ponieważ badania dotyczące terapii AZS definiują odpowiedź na różne sposoby w modelu istnieje możliwość wyboru różnych definicji odpowiedzi na leczenie.

Biorąc pod uwagę definicję adekwatnej odpowiedzi na leczenie w proponowanym projekcie programu lekowego [35] oraz w aktualnym programie lekowym B.124 [33] skuteczność leczenia została wyrażona jako uzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem EASI oraz uzyskanie poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 4-punkty w stosunku do wartości początkowych (EASI- 50 + DLQI ≥4).

Jak wspomniano powyżej, w badaniach klinicznych zazwyczaj monitoruje się odpowiedź na leczenie przez cały czas trwania badania. Badania te są na ogół krótkie, chociaż długoterminowe badania rozszerzone, takie jak JADE EXTEND, zaczęły odpowiadać na pytania dotyczące stopnia, w jakim odpowiedź na terapie AZS utrzymuje się przez dłuższy czas. Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących utrzymania odpowiedzi na leczenie w kontekście AZS, model CEM umożliwia użytkownikom wybór jednego z trzech różnych podejść do modelowania wpływu zanikania leczenia na efektywność kosztową:

- Zanikanie liniowe: zakłada, że odsetek pacjentów reagujących na leczenie maleje liniowo. Użytkownicy wybierający tę opcję mogą niezależnie określić długość przedziału czasowego, w którym następuje zanikanie dla aktywnego leczenia oraz dla samej terapii miejscowej, ale nie mogą różnicować pomiędzy aktywnymi terapiami. Wariant ten został przyjęty w analizie podstawowej.
- Stała szybkość zanikania: zakłada, że utrata odpowiedzi na leczenie następuje w tym samym tempie obserwowanym w okresie 16-52 tygodni (uzyskanym w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których w 16. tygodniu utrzymała się odpowiedź do 52. tygodnia). Stosuje się wskaźniki obserwowane/założone, chyba że użytkownik zdecyduje inaczej.
- Zanikanie zależne od czasu: Ta opcja umożliwia użytkownikowi określenie wskaźników zanikania w drugim roku, trzecim roku i czwartym roku po rozpoczęciu leczenia oraz innego wskaźnika dla każdego kolejnego roku (tj. rok 5+) i polega całkowicie na danych wprowadzonych przez użytkownika.

Niezależnie od wybranego podejścia, użytkownik ma możliwość określenia odrębnego „dolnego progu" leczenia dla każdego komparatora uwzględnionego w analizie, poniżej którego nie występuje dalsze odchodzenie z powodu utraty odpowiedzi na leczenie. Umożliwia to eksplorację scenariuszy, w których zakłada się, że podzbiór pacjentów cieszy się nieokreśloną odpowiedzią na leczenie (chociaż nadal trwają przejścia z powodu przerwania leczenia i śmiertelności). Domyślnie nie założono „dolnego progu" leczenia (zgodnie z proponowanym i aktualnym programem lekowym), co oznacza, że zanikanie efektu trwa, dopóki żaden członek kohorty nie będzie nadal otrzymywać aktywnego leczenia.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (ABRO, DUPI, SoC) zaczerpnięto z głównego badania klinicznego JADE COMPARE (*Bieber 2021* [6]) oraz z oryginalnych danych z modelu korporacyjnego (Pfizer, *data on file* [22, 1]).

Kluczowe dane wejściowe dotyczące skuteczności wykorzystane w modelu CEM obejmują czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu i 52 tygodniu (drzewo decyzyjne), roczną utratę odpowiedzi na leczenie (model Markowa) oraz przerwanie leczenia zarówno w roku rozpoczęcia leczenia, jak i w każdym kolejnym roku (drzewo decyzyjne i model Markowa).

#### 1.4.2.1. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

W przypadku SoC i abrocytynibu, model CEM zakłada, że pacjenci zaczynają odczuwać korzyści terapeutyczne po ośmiu tygodniach. Jak przedstawiono na poniższym rysunku ([redacted]), założenie to jest poparte wynikami badań klinicznych, które sugerują, że odpowiedź na abrocytynib pojawia się zwykle w ciągu czterech tygodni i zwykle osiąga stabilizację (plateau) do ósmego tygodnia. W przypadku dupilumabu, czyli leków podawanych we wstrzyknięciach przyjmuje się, że pacjenci zaczynają odczuwać korzyści po 16 tygodniach; również wyniki badania JADE COMPARE potwierdzają to założenie, ponieważ pojawienie się odpowiedzi na leczenie dupilumabem w dawce 300 mg jest bardziej stopniowe i narasta do 16. tygodnia.

[redacted]

Źródło: Pfizer *Data on File* (2020) [1]

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EASI – Eczema Area and Severity Index; IGA – Investigator's Global Assessment

#### 1.4.2.2. Odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu i 52 tygodniu

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry z zastosowaniem uwzględnionych technologii (ABRO, DUPI, SoC) określono na podstawie zapisów aktualnego programu lekowego B.124 i projektu proponowanego programu lekowego, w związku z czym, niezbędne było uwzględnienie wyników skuteczności terapii w punktach czasowych, w których następują pierwsza i kolejne oceny odpowiedzi zdefiniowane jako uzyskanie EASI-50 i DLQI ≥4. Powyższe dane zostały udostępnione przez Zleceniodawcę i są dostępne w modelu CEM (*data on file* [22, 1]).

W tabeli poniższej przedstawiono definicję odpowiedzi na leczenie uwzględnioną w modelu oraz w proponowanym programie lekowym dla abrocytynibu i aktualnym programie lekowym B.124 dla dupilumabu [33, 35].

**Tabela 5. Definicja odpowiedzi na leczenie**

| Wskaźnik | Definicja | Uzasadnienie |
|---|---|---|
| EASI-50 + DLQI ≥4 | Co najmniej 50% redukcja wyjściowego wskaźnika EASI plus poprawa o co najmniej 4 punkty w skali DLQI | EASI-50 + DLQI ≥4 stanowiły podstawę w analizach dla dupilumabu w ocenie Agencji PBAC i NICE [8, 29]; eksperci kliniczni w dokumentacji NICE [29] zgodzili się, że ta definicja jest odpowiednia, ponieważ jest wrażliwa na zmiany wyników leczenia bardziej niż sam EASI; dodatkowo w programie lekowym B.124 ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie dla dupilumabu została zdefiniowana właśnie za pomocą EASI-50 i DLQI ≥4 [33]. |

W analizie podstawowej odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie wskaźnika EASI-50 i DLQI ≥4, ponieważ ma on zastosowanie w aktualnym programie lekowym B.124 do oceny skuteczności terapii AZS. W modelu założono, że odpowiedź na każde aktywne leczenie jest najpierw oceniana po 16 tygodniach, po czym osoby, które nie uzyskały wskaźnika EASI-50 + DLQI ≥4, przerywają terapię i przechodzą na leczenie standardowe. U tych, którzy utrzymują odpowiedź w 16 tygodniu, podobną ocenę przeprowadza się w 52 tygodniu. Osoby, które po pełnym roku nadal odpowiadają na leczenie i nie przerwały terapii, przechodzą na leczenie podtrzymujące; następnie odpowiedź jest ponownie oceniana po każdym 6-miesięcznym cyklu.

Wskaźniki odpowiedzi po 16 tygodniach dla abrocytynibu w dawce 200 mg (100 mg), dupilumabu 300 mg oraz samego SoC (definiowanego jako terapia miejscowa) pochodzą z wyników metaanalizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA) przeprowadzonej na potrzeby modelu CEM (opis NMA przedstawiono w załączniku 2.3).

Dane dotyczące 52-tygodniowej odpowiedzi na leczenie dla abrocytynibu w dawce 200 mg (100 mg) uzyskano w wyniku analizy ad-hoc danych z badania JADE EXTEND, w której skoncentrowano się na pacjentach otrzymujących każdą dawkę na początku, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i którzy pozostali przy tej samej dawce podczas rozszerzonego długoterminowego badania. W analizie podstawowej przyjęto, że dane z 48 tygodni zebrane z długoterminowego badania są dokładnym odzwierciedleniem odpowiedzi w 52 tygodniu. Ponadto, 52-tygodniowa odpowiedź na leczenie dupilumabem została uzyskana na podstawie wyników badania LIBERTY AD CHRONOS.

Zgodnie z ChPL dla leku Cibinqo® abrocytynib może być stosowany w monoterapii jak i w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. Jako podstawową terapię w AZS (niezależnie od stopnia nasilenia objawów) odnalezione wytyczne na etapie analizy problemu decyzyjnego wskazują odpowiednią pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów. Wspomagająco można również stosować miejscowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwświądowe z wykorzystaniem leków przeciwhistaminowych oraz antybiotyki w przypadku zakażeń skóry [15]. Ponadto w aktualnym programie lekowym B.124 dupilumab jest **stosowany u** pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy [33]. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie podstawowej przedstawiono wyniki dla interwencji stosowanych w skojarzeniu z leczeniem standardowym (SoC).

Wskaźniki odpowiedzi dla wszystkich metod leczenia uwzględnionych w analizie podstawowej (EASI-50 + DLQI ≥4) podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI ≥4) w terapii skojarzonej – umiarkowana do ciężkiej AZS**

| Technologia | Dawka | Czas do wystąpienia odpowiedzi (tygodnie) | Odpowiedź w 16 tygodniu (%) | Odpowiedź po 52 tyg. wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 16 tyg. (%) | Źródło (16 tydzień) | Źródło (52 tydzień) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Abrocitinib** | 100 mg | 8 | [redacted] | [redacted] | JADE COMPARE (NMA) | JADE EXTEND ad-hoc analysis |
| **Abrocitinib** | 200 mg | 8 | [redacted] | [redacted] | | |
| **Dupilumab** | 300 mg | 16 | [redacted] | [redacted] | JADE COMPARE, LIBERTY AD CHRONOS/CAFÉ (NMA) | LIBERTY AD CHRONOS |
| **SoC** | N/A | 8 | [redacted] | [redacted] | JADE COMPARE (NMA) | LIBERTY AD CHRONOS |

EASI – Eczema Area and Severity Index; MAIC – matching adjusted indirect comparison; NMA – network meta-analysis

Poniżej przedstawiono odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI ≥4) w zależności od stopnia nasilenia AZS. Szczegóły znajdują się w kalkulatorze dołączonym do opracowania (plik *Abrocitinib_CEM_polish.xlsm*).

**Tabela 7. Odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI ≥4) w zależności od stopnia nasilenia AZS**

| Technologia | Dawka | Czas do wystąpienia odpowiedzi (tygodnie) | Postać umiarkowana AZS | | Ciężka postać AZS | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Odpowiedź w 16 tygodniu (%) | Odpowiedź po 52 tyg. wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 16 tyg. (%) | Odpowiedź w 16 tygodniu (%) | Odpowiedź po 52 tyg. wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 16 tyg. (%) |
| **Abrocitinib** | 100 mg | 8 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Abrocitinib** | 200 mg | 8 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Dupilumab** | 300 mg | 16 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **SoC** | N/A | 8 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

#### 1.4.2.3. Przerwanie leczenia

W modelu przyjęto, że przerwanie leczenia może wystąpić podczas aktywnego leczenia z zastosowaniem abrocytynibu i dupilumabu. Na podstawie odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu JADE EXTEND założono, że 6,9% pacjentów przerywa leczenie w ciągu pierwszych 52 tygodni terapii oraz 6,3% przerywa leczenie każdego kolejnego roku (na podstawie wyników badania LIBERTY AD SOLO dla dupilumabu) [1].

**Tabela 8. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w modelu**

| Interwencja | Dawka | % przerwania (16-52 tydzień) | % roczne przerwania (+52 tygodnie) |
|---|---|---|---|
| Abrocytynib | 100 mg | 6,90% | 6,30% |
| Abrocytynib | 200 mg | 6,90% | 6,30% |
| Dupilumab | 300 mg | 6,90% | 6,30% |
| SoC | - | 0,00% | 0,00% |

### 1.4.3. Śmiertelność

W modelu przyjęto, że wszystkie osoby mogą umrzeć w dowolnym momencie i że nie ma związku pomiędzy leczeniem a ryzykiem śmiertelności. Założenie to jest zgodne z podejściem stosowanym w najnowszych modelach farmakoekonomicznych dla dupilumabu i zostało uznane za odpowiednie zarówno przez CADTH, jak i NICE [8, 29]. Ponadto w badaniach klinicznych (*Bieber 2021* [6], *Gooderham 2019* [17]), włączonych do analizy efektywności klinicznej [16, 21] nie odnotowano zgonów. Także przegląd systematyczny przeprowadzony dla danych dotyczących śmiertelności w grupie pacjentów z atopowym zapaleniem skóry u dorosłych (strategia wyszukiwania w załączniku 2.4) nie doprowadził do identyfikacji danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji osób dorosłych z AZS.

Biorąc pod uwagę powyższe, prawdopodobieństwo zgonu w modelu nie odnosi się do śmiertelności związanej z atopowym zapaleniem skóry, ale do śmiertelności w ogólnej populacji.

Prawdopodobieństwo zgonu w modelu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2020 roku [13], szczegóły przedstawiono w załączniku 2.5).

W modelu roczne prawdopodobieństwa zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta zostały uśrednione (średnia arytmetyczna, w badaniu *Bieber 2021* [6] podobny odsetek mężczyzn (50%) i kobiet (50%)), a następnie

przeliczone na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu (6 miesięcy) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_{rok}})^{\frac{6}{12}}$$

### 1.4.4. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty abrocytynibu (wnioskowanej technologii, produkt leczniczy Cibinqo®);
- koszty dupilumabu;
- koszty standardowej terapii (SoC);
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego;
- koszty monitorowania poza programem lekowym;
- pozostałe koszty w modelu.

Biorąc pod uwagę trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedycznych (tj. koszty transportu chorego, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ) nie przedstawiono kosztów pośrednich. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Na podstawie wyników zamieszczonych w analizie klinicznej [16] można stwierdzić, że ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest dobry [16], stąd w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

**Tabela 9. Wycena punktowa NFZ**

| Parametr | Wycena punktowa (pkt.) | Źródła danych |
|---|---|---|
| Wycena świadczeń | 1 pkt. = 1 PLN | [46] |

Informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku. Koszty uwzględnionych w analizie refundowanych produktów leczniczych określono na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia [33].

#### 1.4.4.1. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków w analizie przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego i proponowanego programu lekowego. Zestawienie danych dotyczących dawkowania abrocytynibu i dupilumabu uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Dawkowanie leków: abrocytynib i dupilumab**

| Parametr | | Abrocytynib | Dupilumab |
|---|---|---|---|
| Dawka jednorazowa | | 200 mg* | dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg |
| Częstość podania | | raz dziennie | co dwa tygodnie |
| Liczba podań | dawka początkowa | 30,44 (=365,25 dni/12 miesięcy) | 2 |
| | dawka miesięczna | | 2,17 (=365,25 dni/12 miesięcy/7 dni/2 tygodnie) |
| Droga podania | | doustnie | wstrzyknięcia podskórne |

* lekarz może zastosować mniejszą dawkę początkową 100 mg raz na dobę (niższe dawkowanie testowano w ramach analizy wrażliwości)

Leczenie powinno być podejmowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanów, dla których wskazany jest abrocytynib i dupilumab [9, 10].

Standardowa dawka początkowa abrocytynibu wynosi 200 mg raz na dobę. Lekarz może zastosować mniejszą dawkę początkową 100 mg raz na dobę, jeśli pacjent ma ponad 65 lat lub jeśli w przeszłości występowały u niego pewne schorzenia. Podczas leczenia dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć w zależności od tolerancji i skuteczności. Maksymalna dawka dobowa wynosi 200 mg [9].

Zalecane dawkowanie dupilumabu u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Dupilumab można stosować z kortykosteroidami do podawania miejscowego lub bez nich. Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, jednak ich stosowanie powinno być ograniczone wyłącznie do miejsc problematycznych, takich jak twarz, szyja, okolice wyprzeniowe i okolice narządów płciowych. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpi odpowiedź terapeutyczna po 16 tygodniach leczenia atopowego zapalenia skóry. Niektórzy pacjenci z początkową, częściową odpowiedzią na leczenie mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tygodni. Jeśli konieczne będzie czasowe przerwanie leczenia dupilumabem, pacjentów można ponownie poddawać leczeniu. [10]

#### 1.4.4.2. Koszty abrocytynibu

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cibinqo® wnioskuje o uzyskanie finansowania abrocytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych (ICD-10 L20)" od stycznia 2023 roku.

W rozdziale 1.2.7 przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Cibinqo® w rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Cibinqo® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Ceny zbytu netto przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [45] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [32]. W sytuacji wprowadzenia refundacji abrocytynibu (Cibinqo®) w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 1.2.7)).

**Tabela 11. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Cibinqo®**

| Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Cena zbytu netto (*ex-factory*) [PLN/op.] | Urzędowa cena zbytu [PLN/op.] | Cena hurtowa [PLN/op.] | Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN] | Liczba tabletek/ op. | Kwota refundacji/ tabletkę [PLN] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cibinqo, tabletki, 50 mg x 28 tabl. | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cibinqo, tabletki, 100 mg x 28 tabl. | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cibinqo, tabletki, 200 mg x 28 tabl. | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

op. - opakowanie

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

#### 1.4.4.3. Koszty dupilumabu

Zgodnie z aktualnym opisem programu lekowego B.124 w populacji osób dorosłych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obecnie jest finansowany dupilumab. Ceny preparatów zawierających dupilumab ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [33]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Koszt dupilumabu**

| Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.] | Urzędowa cena zbytu [PLN/op.] | Cena hurtowa [PLN/op.] | Cena hurtowa za mg [PLN/mg] | Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN] | Kwota refundacji/mg [PLN] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg; 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę | 4 523,08 | 4 884,93 | 5 129,18 | 8,55 | 5 129,18 | 8,55 |

op. – opakowanie

Kwota refundacji za mg dupilumabu wynosi **8,55 PLN**, koszt za dawkę 300 mg wynosi **2 564,59 PLN**.

Ponieważ lek Dupixent® uzyskał refundację od 1 listopada 2021 roku nie ma jeszcze dostępnych informacji na temat rzeczywistego kosztu dupilumabu stosowanego w ramach programu lekowego (cena uwzględniająca RSS).

W poniższej tabeli zestawiono koszty dupilumabu uwzględnione w modelu.

**Tabela 15. Koszt dupilumabu w modelu**

| Parametr | Dupilumab – koszt z perspektywy płatnika |
|---|---|
| Koszt jednostkowy (za mg) [PLN] | 8,55 |
| Kosz/pacjenta/dawka początkowa (2x 300 mg) [PLN] | 5 129,18 |
| Koszt/pacjenta/miesiąc [PLN] | 5 575,69 |

#### 1.4.4.4. Koszty standardowej terapii (SoC)

W analizowanej populacji docelowej leczenie miejscowe (podstawowe) jest mało skuteczne i niewystarczające. Należy jednak pamiętać, iż niezależnie od stopnia nasilenia zmian klinicznych i stadium choroby, w każdym przypadku AZS wymagającym postępowania ogólnego konieczne jest równoległe miejscowe leczenie podstawowe.

Terapia standardowa stosowana w przebiegu AZS obejmuje edukację, podkreślającą potrzebę współpracy i aktywnego uczestnictwa w procesie leczenia chorego, a także profilaktykę, obejmującą tematykę związaną z dietą eliminacyjną oraz ze stosowaniem emolientów [18]. Rekomenduje się terapię przy użyciu emolientów plus, czyli wzbogaconych w dodatkowe aktywne substancje, podawanych 2-3 razy dziennie w dawce 500 g/tydzień w przypadku chorych dorosłych [18]. W ramach leczenia przeciwzapalnego zaleca się stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS w postaci maści lub lotionu, aerozolu czy kremu) oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK) – takrolimus wskazany w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowy (maść o stężeniu 0,03% i 0,1% podawana 2 razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego) [18]. U pacjentów z populacji docelowej zaleca się terapię proaktywną (połączenie miejscowego leku aktywnego z emolientami) [18].

Ceny wymienionych powyżej preparatów ustalono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [33], portalu Medycyna Praktyczna oraz danych z apteki internetowej [4].

Wybór emolientów został dokonany na podstawie wyników rankingu przeprowadzonego przez Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych w 2021 r. [5] (z całego zestawienia uwzględniono tylko te produkty, które uzyskały ponad 50 punktów).

**Tabela 16. Koszty preparatów stosowanych w leczeniu standardowym AZS**

| Nazwa, postać i dawka | Koszt pacjenta [PLN] | Koszt NFZ [PLN] | Źródła danych |
|---|---|---|---|
| **Emolienty plus** | | | |
| Dermedic Linum Emolient, preparat do ciała intensywnie natłuszczający, Plus Egzema, skóra sucha, bardzo sucha i atopowa, 225 g | 44,99 | 0,00 | Apteka internetowa [4] |
| Avene XeraCalm A.D, krem uzupełniający lipidy do twarzy i ciała, skóra bardzo sucha, atopowa i swędząca, 400 ml | 98,29 | 0,00 | |
| **Dermokosmetyki wg rankingu PTCA** | | | |
| Bioderma AtodermIntensive Baume, 500ml | 53,33 | 0,00 | Ranking PTCA [5], apteka internetowa [4] |
| Dexeryl krem, 500 ml | 45,29 | 0,00 | |
| Avene XeraCalm A.D (balsam lub krem), 400 ml | 98,29 | 0,00 | |
| Mediderm Krem, 500 ml | 20,49 | 0,00 | |
| La Roche Posay Lipikar AP+M, 400 ml | 60,20 | 0,00 | |
| Aderma Exomega Control, 400 ml | 84,39 | 0,00 | |
| **mIK - takrolimus** | | | |
| Dermitopic maść; 0,1%; 10 g | 46,18 | 0,00 | Portal MP [26] |
| Dermitopic maść; 0,1%; 30 g | 112,08 | 0,00 | |
| Protopic maść; 0,03%; 10 g | 58,50 | 0,00 | Portal MP [25] |
| Protopic maść; 0,03%; 30 g | 160,50 | 0,00 | |
| Protopic maść; 0,1%; 10 g | 62,50 | 0,00 | |
| Protopic maść; 0,1%; 30 g | 150,50 | 0,00 | |
| **mGKS w postaci maści/lotionu/aerozolu/kremu** | | | |
| Cutivate, maść, 0.05 mg/g, 15 g | 16,30 | 0,00 | Portal MP [24] |
| Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 1 tuba po 15 g | 3,54 | 3,53 | obwieszczenie MZ [33] |
| Elitasone, maść, 1 mg/g, 50 g | 8,29 | 8,11 | |
| Momecutan, maść, 1 mg/g, 100 g | 16,22 | 16,21 | |
| Momecutan, maść, 1 mg/g, 50 g | 12,10 | 8,11 | |
| Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g, 50 g | 9,03 | 8,11 | |

Średni tygodniowy koszt stosowania emolientów plus (przy założeniu zużycia tygodniowego na poziomie 500 g) wynosi 111,42 PLN. Jest to zbieżne z oszacowaniami Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych [27]. W rzeczywistości jednak, z uwagi na ilość wydatków związanych z chorobą, pacjenci wybierają tańsze emolienty [27] (koszt ich stosowania to średnio 70,45 PLN/tydzień).

W ciężkich przypadkach AZS, pacjenci w pierwszej fazie leczenia zużywają cztery tubki maści zawierającej 30 g takrolimusu tygodniowo [34]. Oznacza to, że średni koszt mIK wynosi 616,41 PLN/tydzień. W przypadku mGKS można zastosować różne schematy terapii, a zatem koszt leczenia przeciwzapalnego uzależniony jest od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Z badania ankietowego przeprowadzonego w 2020 r. wśród pacjentów z AZS w Polsce wynika, że pacjent cierpiący na atopowe zapalenie skóry ponosi koszt rzędu 810 PLN miesięcznie [27], średnio 9 664 PLN rocznie [36]. Średnie wydatki dotyczące pacjenta z ciężką postacią AZS są znacznie wyższe i wynoszą 13 070 PLN rocznie [27, 36]. Są to koszty stosowania emolientów i preparatów pielęgnacyjnych (27%), działań przeciwświądowych - zakupu leków (21%) oraz wizyt lekarskich i diagnostycznych (18%), a także koszty zakupu specjalnych urządzeń wspomagających leczenie (11%) oraz preparatów spożywczych specjalnego przeznaczenia dietetycznego (22%).

Przedstawione dane odzwierciedlają rzeczywiste koszty pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe średni koszt leczenia standardowego, który prawie w całości pokrywany jest przez pacjenta określono w oparciu o szacunki Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych [36]. Szczegóły kalkulacji znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet [21].

**Tabela 17. Koszty ponoszone przez pacjenta z AZS**

| Parametr | Wartość | |
|---|---|---|
| | Umiarkowana postać AZS* | Ciężka postać AZS |
| Roczny koszt pielęgnacji i emolientów [PLN] | 2 609,28 | 3 528,90 |
| Roczny koszt leczenia standardowego [PLN] | 2 029,44 | 2 744,70 |

*założono taki sam koszt jak w przypadku AZS ogółem

Roczne koszty ponoszone przez pacjenta z umiarkowaną i ciężką postacią AZS wynoszą odpowiednio **4 638,72 PLN** oraz **6 273,60 PLN** i zostały uwzględnione w analizie wrażliwości w ramach perspektywy wspólnej. Ponieważ pacjenci zarówno w ramieniu abrocytynibu jak i komparatorów (DUPI, SoC) stosują leczenie skojarzone z SoC w analizie przyjęto, że z SoC nie wiąże się żaden koszt z perspektywy płatnika, co odzwierciedla założenie, że takie wydatki są podobne niezależnie od zastosowanego leczenia (koszty nieróżniące).

#### 1.4.4.5. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

W katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [46] nie ma dostępnego świadczenia dotyczącego kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności w przypadku programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry". Z tego względu w analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego.

#### 1.4.4.6. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cibinqo® podawanie abrocytynibu powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu AZS. Lek dostępny jest w postaci tabletek i przyjmowany jest doustnie. [9] W związku z tym, w analizie przyjęto, że pacjent będzie stosował lek samodzielnie w domu i otrzymywał go średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie co 3 miesiące, zgodnie z zapisami programu lekowego w zakresie częstotliwości monitorowania leczenia) [35].

W przypadku terapii dupilumabem (produkt leczniczy Dupixent® [10]) leczenie powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii AZS. Produkt jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Pacjent może wstrzykiwać sobie dupilumab samodzielnie lub może go wstrzykiwać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania dupilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie PTCA [37] przyjęto, że pacjenci zakwalifikowani przez lekarzy specjalistów, będą zgłaszać się do placówek wykonujących zastrzyki 1 raz w miesiącu (12 razy w roku), a pozostałe podania zostaną przeprowadzone samodzielnie w domu.

Założono, że koszty podania i wydania leków w programie B.124 zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)" z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [46].

**Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.124**

| Nazwa świadczenia (kod świadczenia) | Wartość punktowa | Średnia cena punktu [PLN] | Koszt jednostkowy świadczenia [PLN] | Źródła danych |
|---|---|---|---|---|
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004) | 108,16 | 1,00 | 108,16 | [46] |

Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem abrocytynibu wynosi **432,64 PLN**, a roczny koszt związany z podaniem/wydaniem dupilumabu wynosi **1 297,92 PLN**.

#### 1.4.4.7. Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Biorąc pod uwagę listę badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego dla dupilumabu i niezbędnych przy monitorowaniu leczenia z udziałem abrocytynibu można przyjąć, że są one zbliżone do listy badań wykonywanych w ramach programu lekowego B.124. W związku z powyższym, koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego przyjęto na poziomie świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry" (5.08.08.0000164) z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [46].

**Tabela 19. Diagnostyka w programie lekowym**

| Nazwa świadczenia (kod świadczenia) | Ryczałt roczny (punkty) | Wycena punktowa [PLN] | Roczny koszt świadczenia [PLN] | Źródła danych |
|---|---|---|---|---|
| Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (5.08.08.0000164) | 358,00 | 1,00 | 358,00 | [46] |

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia AZS abrocytynibem lub dupilumabem określono na poziomie **358 PLN**.

#### 1.4.4.8. Koszty monitorowania poza programem lekowym

W analizie uwzględniono koszt monitorowania terapii standardowej u pacjentów stosujących SOC lub wyłączonych z programu z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie abrocytynibem lub dupilumabem, przyjmując, że koszt wizyty kontrolnej u dermatologa równy jest wycenie świadczenia specjalistycznego 1-go typu [48]. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zmian klinicznych u pacjentów z ocenianej populacji chorych oraz dane z raportu AZS [18] na temat dostępu do lekarzy specjalistów, a także opinię ekspertów klinicznych [39] przyjęto, że monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się raz w miesiącu (12/rok).

**Tabela 20. Koszt monitorowania leczenia podstawowego – koszty NFZ**

| Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych (kod produktu) | Wartość punktowa [pkt.] | Wycena punktowa [PLN] | Koszt świadczenia [PLN] | Źródła danych |
|---|---|---|---|---|
| W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011) | 44 | 1,00 | 44,00 | [48] |

Roczne koszty z perspektywy płatnika związane z monitorowaniem leczenia standardowego wynoszą **528 PLN**.

Powyższe koszty będą również ponoszone u pacjentów nieopowiadających na leczenie abrocytynibem/ dupilumabem w ramach programu lekowego (kolejna terapia to leczenie standardowe).

#### 1.4.4.9. Pozostałe koszty w modelu

Leczenie AZS wymaga stałej kontroli objawów chorobowych, zapobiegania zaostrzeniom i zapewnienia pacjentowi dobrej jakości życia. Pacjenci wymagają częstych konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich przypadkach hospitalizacji na oddziałach zajmujących się leczeniem tej choroby. [38]

W modelu istnieje możliwość wprowadzenia innych kosztów związanych z leczeniem AZS tj. hospitalizacja, wizyty w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), czy też wizyty w podstawowej opiece zdrowotnej (POZ).

Wyceny monetarnej innych kosztów związanych z leczeniem AZS określono na podstawie zarządzeń NFZ. Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem AZS**

| Parametr zużytych zasobów | Koszty jednostkowe | Źródło | Opis |
|---|---|---|---|
| Wizyta u lekarza rodzinnego | nd* | Zarządzenie NFZ [50] | Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty u lekarza rodzinnego/ pielęgniarki w ramach POZ, jako kosztów nieistotnych. |
| Wizyta na oddziale ratunkowym | nd | Zarządzenie NFZ [49, 50] | Finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego (R). Kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako: personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno – terapeutyczne. Ze względu na zasadę rozliczania świadczeń w SOR w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty na oddziale ratunkowym, jako kosztów nieistotnych. |
| Hospitalizacja | 1 949,00 PLN | Zarządzenie NFZ [47] | Grupa J39 Duże choroby dermatologiczne (kod produktu 5.51.01.0009039). |

nd – nie dotyczy; *należność z tytułu udzielonych świadczeń finansowanych metodą kapitacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń

Dane dotyczące wykorzystanych zużytych zasobów w modelu określono na podstawie opinii ekspertów [39]. Wg ekspertów klinicznych pacjenci z AZS są hospitalizowani 1-3 razy w ciągu roku. Przyjęto, że chorzy odpowiadający na leczenie aktywne będą hospitalizowani 1 raz w ciągu roku, a pacjenci nieodpowiadający – 3 razy w ciągu roku. Na tej podstawie obliczono średnie zużycie na rok (odpowiadający = ¼, nieodpowiadający = ¾). Z uwagi na sposób rozliczania kosztów wizyty u lekarza rodzinnego oraz wizyty na oddziale ratunkowym w modelu nie uwzględniono zużycia zasobów dla tych świadczeń.

**Tabela 22. Średnie pozostałe koszty w modelu na pacjenta według statusu odpowiedzi i kategorii kosztów**

| Kategoria kosztów | Koszt jednostkowy [PLN] | Odpowiadający (*responders*) | | Nieodpowiadający (*non-responders*) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Średnie zużycie | Roczny koszt [PLN] | Średnie zużycie | Roczny koszt [PLN] |
| Hospitalizacja | 1 949,00 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Całkowity koszt z perspektywy płatnika** | - | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

### 1.4.5. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

### 1.4.6. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności w niniejszej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia", natomiast 0 - zgon.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci wchodzą do modelu z takim samym wyjściowym poziomem użyteczności, niezależnie od rozważanego leczenia, odzwierciedlającym jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia

(ang. *health related quality of life*, HRQoL) odczuwaną przez pacjentów w wieku 18 lat i starszych z umiarkowanym lub ciężkim AZS, którzy wymagają leczenia ogólnego (systemowego) i którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (tj. populacja docelowa).

W tabeli poniżej przedstawiono równania zastosowane do oszacowania użyteczności w 52-tygodniowym okresie leczenia, uwzględnione w drzewie decyzyjnym.

**Tabela 23. Przypisywanie użyteczności w modelu CEM, 0-52 tygodnie**

| Przedział czasowy* | 52-tydzień Responders* | 52-tydzień Non-Responders* |
|---|---|---|
| 0-T tygodni | Baseline Utility × *T* Wks. × $N_{Resp.t52}$ | Baseline Utility × *T* Wks. × $N_{NoResp.t52}$ |
| T-16 tygodni | $U_{Resp.Tx}$ × (16 - *T* Wks.) × $N_{Resp.t52}$ | $U_{NoResp.Tx}$ × (16 - *T* Wks.) × $N_{NoResp.t16}$ + $U_{Resp.Tx}$ × (16 - *T* Wks.) × ($N_{Resp.t52}$ - $N_{Resp.t16}$) |
| 16-52 tygodni | $U_{Resp.Tx}$ × 36 Wks. × $N_{Resp.t52}$ | $U_{NoResp.NoTx}$ × 36 Wks. × $N_{NoResp.t16}$ + ($U_{Resp.Tx}$ + $U_{NoResp.Tx}$)/2 × 36 Wks. × ($N_{Resp.t52}$ – $N_{Resp.t16}$ – $N_{Disc.t52}$) ($U_{Resp.Tx}$ + $U_{NoResp.NoTx}$)/2 × 36 Wks. × $N_{Disc.t52}$ |

*T oznacza średnią długość czasu upływającego od rozpoczęcia leczenia do pojawienia się odpowiedzi na leczenie i może się różnić w zależności od rozważanego aktywnego leczenia
NResp.t16 = liczba osób, które uzyskały odpowiedź w 16 tygodniu; NNoResp.t16 = liczba osób, które nie uzyskały odpowiedzi w 16 tygodniu; NResp.t52 = liczba osób, które uzyskały odpowiedź w 52 tygodniu; NNoResp.t52 = liczba osób, które nie uzyskały odpowiedzi w 52 tygodniu (uwaga: obejmuje to pacjentów, którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek powodu); NDisc. t52 = liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie do 52 tygodnia; UResp.Tx = wartość użyteczności związana z odpowiedzią na aktywne leczenie; UNoResp.Tx = wartość użyteczności związana z brakiem odpowiedzi na aktywne leczenie; UNoResp.NoTx = wartość użyteczności związana z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe

Pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie pod koniec 52 tygodni, uzyskują wyjściową użyteczność do momentu, w którym można oczekiwać wystąpienia odpowiedzi (jest to wstępnie zdefiniowany przedział, który może się różnić w zależności od czasu trwania leczenia); następnie kumulują użyteczność związaną z leczeniem do końca tego okresu. W przypadku pacjentów, którzy nie reagują już na leczenie na koniec 52 tygodni, naliczanie zależy od ich ścieżki w drzewie decyzyjnym:

- Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, uzyskują wyjściową użyteczność do czasu wystąpienia odpowiedzi, a następnie uzyskują użyteczność związaną z leczeniem do momentu zakończenia 16 tygodni. Po tym czasie, osoby te uzyskują użyteczność związaną z brakiem odpowiedzi tylko w przypadku stosowania SoC. Domyślnym założeniem jest to, że w praktyce klinicznej lekarze zazwyczaj zaprzestaliby przepisywania aktywnego leczenia, jeśli ich pacjenci nie wykazaliby odpowiedzi na leczenie po upływie 16-tygodniowego okresu przerwy.
- Pacjenci, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na leczenie, ale przed końcem okresu leczenia wystąpiło osłabienie efektu, otrzymują wyjściową użyteczność do czasu pojawienia się odpowiedzi, a następnie uzyskują użyteczność związaną z leczeniem aż do 16-tygodniowego punktu końcowego. HRQoL w ciągu pozostałych 36 tygodni jest reprezentowana przez średnią użyteczność związaną z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi dla leczonych, przy domyślnym założeniu, że utrata odpowiedzi występuje średnio w połowie tego przedziału.
- Naliczanie QALY dla pacjentów, którzy początkowo reagują na leczenie, ale przerywają je przed końcem okresu leczenia, jest podobne do tych, którzy kończą leczenie, z wyjątkiem tego, że HRQoL w 36-tygodniowym przedziale czasowym następującym po 16-tygodniowym punkcie zaprzestania leczenia jest traktowana jako średnia wartość użyteczności dla pacjentów reagujących i niereagujących na SoC; w tym przypadku domyślnie zakłada się, że po całkowitym zaprzestaniu aktywnego leczenia pacjenci nie powinni odnosić nawet częściowych korzyści związanych z jego stosowaniem.

Po 52 tygodniach naliczanie jest stosunkowo proste, ponieważ QALY zgromadzone podczas każdego cyklu są równe sumie wartości użyteczności odpowiadających każdemu stanowi w modelu Markowa, pomnożonej przez

liczbę pacjentów zajmujących te stany. Podobnie jak powyżej, wartości te mogą się różnić w zależności od rozważanego leczenia i odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych atopowego zapalenia skóry przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*, CRD (wyszukiwanie zakończono dnia 11.03.2022 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u dorosłych z umiarkowaną oraz ciężką postacią AZS, bądź zmianę użyteczności wywołaną wystąpieniem odpowiedzi na leczenie. Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 332 abstrakty. Ostatecznie, do przeglądu włączono publikacje *Simpson 2017* [43]. Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2 (str. 56).

W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności przedstawione w publikacji *Simpson 2017* [43], w której oceniano jakość życia pacjentów stosujących dupilumab. Wartości użyteczności zostały oparte na danych EQ-5D-3L zebranych w badaniach klinicznych SOLO 1 i SOLO 2 i różnicują one aktywne leczenie i SoC oraz status odpowiedzi na leczenie. Należy zauważyć, że chociaż model może również uwzględniać wartości użyteczności uzyskane z danych EQ-5D-5L zebranych w badaniach JADE MONO i JADE COMPARE dla abrocytynibu, wyniki zostały zmapowane na EQ-5D-3L. Ponadto w modelu CEM zastosowano współczynniki korygujące, które uwzględniają wpływ starzenia się kohorty na HRQoL, ale nie uwzględniają dyskomfortu związanego z wystąpieniem działań niepożądanych (AE), co jest zgodne z założeniem, że chociaż AE w badaniu JADE COMPARE występowały częściej w ramieniu abrocytynibu 200 mg (61,9%) w porównaniu do ramienia abrocytynibu 100 mg (50,8%), ramienia kontrolnego (53,4%) i ramienia dupilumabu (50,0%), większość zdarzeń była łagodna, a ciężkie AE występowały z podobną częstością we wszystkich grupach. Analogiczna argumentacja została wykorzystana do uzasadnienia wyłączenia kosztów związanych z AE w opublikowanym wcześniej badaniu efektywności kosztowej dupilumabu [19].

Model uwzględnia następujące cztery kluczowe założenia [1]:

- Użyteczność specyficzna dla leczenia. Umożliwia to użytkownikowi określenie użyteczności dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie dla każdej interwencji. W analizie podstawowej przyjęto, że te same wartości użyteczności mają zastosowanie do wszystkich interwencji innych niż SoC.
- Zróżnicowanie wśród respondentów. Umożliwia użytkownikowi określenie, czy respondentom SoC przypisuje się taką samą wartość użyteczności jak respondentom innych interwencji. W analizie podstawowej przyjęto, że te użyteczności mogą się różnić.
- Zastosowanie użyteczności dostosowanych do wieku. Umożliwia to użytkownikowi określenie, czy do wartości użyteczności zastosowanych w modelu należy zastosować współczynniki korekty ze względu na wiek. Domyślnie takie współczynniki korekty są stosowane.
- Zastosowanie *disutilities* dla zdarzeń niepożądanych. W tym miejscu użytkownik może określić, czy model CEM ma uwzględniać utratę HRQoL spowodowaną zdarzeniami niepożądanymi. Domyślnie obniżenie użyteczności z powodu AE nie są zastosowane, zgodnie z podejściem przyjętym przy ocenie dupilumabu przez CADTH [8].

W analizie podstawowej zastosowano wartości użyteczności przedstawione w publikacji *Simpson 2017* [43], dla dupilumabu, oparte na danych EQ-5D-3L zebranych z badań klinicznych SOLO 1 i SOLO 2 (Tabela 24). Wartości z publikacji *Simpson 2017* [43] zostały przyjęte zamiast danych EQ-5D zebranych w ramach programu badań JADE ze względu na zastosowanie rygorystycznych kryteriów wykluczenia dotyczących wyjściowych stanów zdrowia psychicznego (np. depresji klinicznej), które nie zostały w podobny sposób zastosowane w badaniach z udziałem dupilumabu.

Protokół badania JADE COMPARE stwierdza, że potencjalni uczestnicy zostaną wykluczeni z badania, jeśli mają „[stan] psychiczny, w tym niedawne (w ciągu ostatniego roku) lub aktywne myśli lub zachowania samobójcze"

[6]. Natomiast w protokole badania LIBERTY AD SOLO 1 i LIBERTY AD SOLO 2 stwierdza się po prostu, że pacjenci powinni być wykluczeni z badania, jeśli cierpią na "jakikolwiek inny ... stan psychiczny ..., który w opinii badacza może sugerować nową i/lub niedostatecznie poznaną chorobę, może stwarzać nieuzasadnione ryzyko dla badanego pacjenta w wyniku jego udziału w tym badaniu klinicznym, może sprawić, że udział pacjenta będzie niewiarygodny lub może zakłócać ocenę badania" [40, 41].

W związku z powyższym, ponieważ depresja i inne zaburzenia psychiczne są częstymi chorobami współistniejącymi u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i korelują ze zmniejszoną punktacją w skali EQ-5D [12, 20], dane zebrane w ramach programu badawczego JADE prawdopodobnie nie są reprezentatywne dla HRQoL doświadczanej przez pacjentów leczonych abrocytynibem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wskazują na to silne wartości bazowe przedstawione w tabeli poniżej, które są znacznie niższe w publikacji *Simpson 2017* [43] (0,6156) niż obserwowane w badaniach JADE (tj. 0,7584 i 0,7840 odpowiednio dla JADE MONO 1/2 i JADE COMPARE [1]). Biorąc pod uwagę powyższe w analizie podstawowej zastosowano wartości użyteczności opublikowane w pracy *Simpson 2017* [43].

**Tabela 24. Wartości użyteczności zastosowane w analizie podstawowej**

| Status | Typ leczenia | Status odpowiedzi | *Simpson 2017* [43] – wartość bazowa | JADE MONO [1] | JADE COMPARE [1] | Komentarz (odnosi się wyłącznie do wartości w analizie podstawowej) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Stan wyjściowy | - | - | **0,6156** | [redacted] | [redacted] | Obliczono jako średnią ważoną dla placebo (N=460), dupilumabu 300 mg QW (N=462) i dupilumabu 300 mg Q2W (N=457), która wynosiła odpowiednio 0,611, 0,607 i 0,629. |
| Po leczeniu | SoC | Odpowiadający (responders) | **0,8620** | [redacted] | [redacted] | W oparciu o wartość wyjściową (0,611) + średnia najmniejszych kwadratów (LSM) 0,251 z ramienia placebo. |
| | | Nieodpowiadający (non-responders) | **0,6084** | [redacted] | [redacted] | Obliczono na podstawie odpowiedzi 13,3% na SoC, z użytecznością 0,8620 i 0,6420 dla osób, które odpowiedziały na SoC i wszystkich odbiorców SoC w tygodniu 16. |
| | Aktywne leczenie | Odpowiadający (responders) | **0,8772** | [redacted] | [redacted] | Obliczona jako średnia ważona dla pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie dupilumabem w dawce 300 mg QW (N=232) (0,8690) i dupilumabem w dawce 300 mg Q2W (N=218) (0,8860). |
| | | Nieodpowiadający (non-responders) | **0,7777** | [redacted] | [redacted] | Obliczona jako średnia ważona dla pacjentów niereagujących na leczenie dupilumabem w dawce 300 mg QW (N=230) (0,7585) i dupilumabem w dawce 300 mg Q2W (N=239) (0,7961). |

QW – raz w tygodniu; Q2W – raz na dwa tygodnie; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); SoC – standardowa terapia

W modelu uwzględniono normy populacyjne EQ-5D na podstawie opublikowanych wartości dotyczących polskiej populacji (*Golicki 2017* [14], Tabela 25). Normy populacyjne są stosowane w sposób multiplikatywny do użyteczności stanów zdrowia, aby odzwierciedlić starzenie się kohorty ponad jej średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia i wynikający z tego spadek użyteczności wyjściowej w czasie. Na przykład, dla populacji zgodnej ze strukturą uczestników badania JADE COMPARE, mnożnik 1,0000 jest stosowany do QALY uzyskanych w wieku od 34 lat (mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia) do 45 lat, w którym to momencie stosowany jest mnożnik 0,95 (tj. 0,898/0,938).

**Tabela 25. Normy populacyjne – *Golicki 2017* [14]**

| Zakres dolny (lata) | Zakres górny (lata) | Normy populacyjne | |
|---|---|---|---|
| | | Wartość użyteczności | SE |
| 18 | 24 | 0,963 | 0,003 |
| 25 | 34 | 0,953 | 0,003 |
| 35 | 44 | 0,938 | 0,003 |
| 45 | 54 | 0,898 | 0,006 |
| 55 | 64 | 0,856 | 0,005 |
| 65 | 74 | 0,813 | 0,008 |
| 75 | 110 | 0,723 | 0,011 |

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Normy populacyjne z publikacji *Golicki 2017* [14] (Tabela 25) przyporządkowano do zakresów zastosowanych w modelu (przykładowo dla zakresu 25-44 lata wykorzystano średnią dla wieku 25-34 oraz 35-44).

**Tabela 26. Normy populacyjne uwzględnione w modelu [14]**

| Zakres dolny (lata) | Zakres górny (lata) | Normy populacyjne | |
|---|---|---|---|
| | | Wartość użyteczności | SE |
| 18 | 24 | 0,9630 | 0,0030 |
| 25 | 44 | 0,9455* | 0,0030* |
| 45 | 64 | 0,8770* | 0,0055* |
| 65 | 74 | 0,8130 | 0,0080 |
| 75 | 110 | 0,7230 | 0,0110 |

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); * obliczone jako średnia arytmetyczna

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

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm [45]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze 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 opublikowane w dniu 29 października 2021 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2021 r., poz. 991), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 w Polsce określona została na kwotę 55 586 PLN [31], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 PLN (3 x 55 586 PLN), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **166 758 PLN/QALY** (3 x 55 586 PLN).

## 1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania abrocytynibu w rozpatrywanym wskazaniu (dorośli z umiarkowaną do ciężkiej postacią AZS).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową abrocytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline* przez *PubMed*,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews*, *The Cochrane Controlled Trials Register*),
- Embase,
- CRD.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14.03.2022 (PubMed, Cochrane, Embase, CRD).

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeszukano również strony internetowe ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) oraz SMDM (*Society for Medical Decision Making*). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2022 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu QUOROM przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną prace uwzględniającą ocenę ekonomiczną stosowania abrocytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry: abstrakt konferencyjny *Stargardter* [44]. Charakterystykę odnalezionego abstraktu przedstawiono w rozdziale 2.1.3.

## 1.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*). Wartości testowane w ramach analizy probabilistycznej (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) przedstawiono w rozdziale 1.9.3.2.

**Tabela 27. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu**

| Parametr | Wartość | Analiza wrażliwości | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|---|---|---|---|
| | | OWSA | |
| Horyzont czasowy | Dożywotni | 52 tygodnie<br>5 lat<br>10 lat | W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy. Testowano długość horyzontu zgodnie z okresem obserwacji w badaniu klinicznym. |
| Komparator | ▪ Soc dla umiarkowanej postaci AZS<br>▪ Dupilumab dla ciężkiej postaci AZS | - | Zgodnie z PICO. |
| Stopa dyskontowa | Koszty 5%,<br>efekty 3,5% | koszty 0%,<br>efekty 0% | Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [42] oraz z Wytycznymi AOTMiT [3]. |
| Długość cyklu | 6 miesięcy | - | Zgodnie z rekomendacjami CADTH dla dupilumabu [8], wytycznymi AOTMiT [3]. |
| Próg opłacalności | 166 758 PLN/QALY | - | Wartość ustalona urzędowo. |
| Perspektywa | Płatnika publicznego (NFZ) | wspólna (wyniki w kalkulatorze) | Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3]. |
| Dawkowanie ABRO | 200 mg, Tabela 10, w skojarzeniu | 100 mg Tabela 10, monoterapia | Zgodnie z ChPL i programem lekowym. |
| Dawkowanie DUPI | 300 mg, Tabela 10 | - | |
| **Parametry kliniczne** | | | |
| Charakterystyka wyjściowa – wiek | 38 lat | - | Dane z badania klinicznego JADE COMPARE (*Bieber 2021* [6]). |
| Charakterystyka wyjściowa – rozkład płci | 50% kobiet | - | Odsetek mężczyzn i kobiet biorących udział w badaniu JADE COMPARE [6] był podobny. |

| Parametr | Wartość | Analiza wrażliwości | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|---|---|---|---|
| | | OWSA | |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie | Rozdział 1.4.2.1 | - | Poparte wynikami badań klinicznych [6]. |
| Odpowiedź na leczenie | Rozdział 1.4.2.2 | EASI-50<br>EASI-75 | W oparciu o dane z badań klinicznych [1]. |
| Zanikanie efektu leczenia | Liniowe | Stałe<br>Zmienne w czasie | Testowanie różnych opcji zanikania efektu leczenia, rozdział 1.4.2 |
| Przerwanie leczenia | Rozdział 1.4.2.3 | - | W oparciu o dane z badań klinicznych [1]. |
| Prawdopodobieństwo zgonu | Tabela 51 | - | Na podstawie danych GUS [13]. Parametr zmienny (wartość uzależniona od wieku). |
| Użyteczność wyjściowa | 0,6156 | - | Skalkulowana na podstawie *Simpson 2017* [43]. |
| Zmiany użyteczności w zależności od leczenia i odpowiedzi na leczenie | Tabela 24 | JADE MONO, JADE COMPARE, Tabela 24 | Alternatywne zmiany (JADE MONO, JADE COMPARE) [1] |
| Koszty ABRO | [redacted] | [redacted] | Rozdział 1.4.4.2 |
| Koszty DUPI | 8,55 PLN/mg | - | Rozdział 1.4.4.3 |
| Koszty kwalifikacji do PL | 0,00 PLN | - | Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ. |
| Koszty podania/wydania leku w ramach PL (koszt roczny) | 432,64 PLN dla ABRO<br>1 297,92 PLN dla DUPI | | Rozdział 1.4.4.6 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL | 358,00/rok | - | Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ. |
| Koszt terapii standardowej | Tabela 20 | Tabela 17 (perspektywa wspólna) | Rozdział 1.4.4.4.<br>Koszt leczenia miejscowego prawie w całości pokrywany jest przez pacjenta (większość preparatów stosowanych w leczeniu miejscowym nie jest aktualnie finansowana przez płatnika; płatnik ponosi jedynie koszty miejscowych glikokorykosteroidów, koszt ten nie jest jednak znaczący z perspektywy płatnika). W ramach perspektywy płatnika uwzględnione zostały jedynie koszty wizyt monitorujących. Koszty ponoszone przez pacjenta zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. |

## 1.8. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|
| | [redacted] | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

## 1.9. Wyniki analizy użyteczności kosztów

### 1.9.1. Analiza podstawowa: umiarkowana postać AZS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania ABRO vs SoC w populacji z umiarkowaną postacią AZS. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

### 1.9.2. Analiza podstawowa: ciężka postać AZS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania ABRO vs DUPI w populacji z ciężką postacią AZS. Wyniki przedstawiają wartości

zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

### 1.9.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

#### 1.9.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w Tabela 27). Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant 0 to wyniki analizy podstawowej):

0. Analiza podstawowa,
1. Analiza z perspektywy wspólnej,
2. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3],
3. Horyzont czasowy: 52 tygodnie (czas trwania badania klinicznego),
4. Horyzont czasowy: 5 lat,
5. Horyzont czasowy 10 lat,
6. Dawkowanie abrocytynibu: 100 mg (model jest przystosowany do oceny skuteczności klinicznej dla dawki 100 mg),
7. Abrocytynib stosowany w monoterapii (model jest przystosowany do oceny skuteczności klinicznej dla monoterapii),
8. Odpowiedź na leczenie definiowana jako EASI-50,
9. Odpowiedź na leczenie definiowana jako EASI-75,
10. Stała szybkość zanikania efektu leczenia,
11. Zanikanie efektu leczenia zależne od czasu,
12. Alternatywne wartości zmian użyteczności (na podstawie JADE MONO, Tabela 24),
13. Alternatywne wartości zmian użyteczności (na podstawie JADE COMPARE, Tabela 24),
14. Brak uwzględnienia użyteczności dostosowanych do wieku.

Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto za mg abrocytynibu, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego zarówno dla wariantu z uwzględnieniem RSS jak i bez uwzględnienia RSS. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy znajdują się w załączniku (rozdział 2.6).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | | |

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

#### 1.9.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) punktowe oszacowanie parametrów wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej zostaje zastąpione poprzez użycie rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem, gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowe wartości z zadanego rozkładu i obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości rozrzut parametrów wejściowych opisywany jest następującymi rozkładami:

- Beta – skuteczność leczenia, zmiany użyteczności.

Poniżej przedstawiono zmienne testowane w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami.

**Tabela 34. Zmienne testowane w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami**

| Dane wejściowe | Rozkład | Parametr | Komentarz |
|---|---|---|---|
| Odpowiedź w 16 tygodniu | Beta | **Średnie**: Uzyskane z NMA lub imputowane (Tabela 6). **SEs**: Przyjęto jako 15% średniej. | SE nie mogły być łatwo wyprowadzone, ponieważ wartości te były imputowane. |
| Odpowiedź w 52 tygodniu | Beta | | |
| Roczna utrata odpowiedzi | Beta | **Średnie**: Przyjęte lub imputowane z 52-tygodniowych wskaźników odpowiedzi (Tabela 6). **SEs**: Przyjmuje się, że jest to 15% średniej. | Wartości SE nie mogły być łatwo wyprowadzone, ponieważ średnie są imputowane lub zakładane. |
| Przerwanie leczenia (0-52 tygodnie) | Beta | **Średnie**: W oparciu o badania kliniczne **SEs**: Przyjmuje się, że jest to 15% średniej. | Na podstawie danych z 48 tygodnia z JADE EXTEND. Nie można było łatwo wyprowadzić SE. |
| Przerwanie leczenia (+52 tygodnie) | Beta | $\alpha = 24$; $\beta = 357$ | Parametry z badania *Kuznik 2017* [19] na podstawie wyników LIBERTY AD SOLO. |
| Wartość wyjściowa użyteczności | Beta | **Średnie**: Imputowane z opublikowanej wartości (Tabela 24) **SEs**: Przyjmuje się, że jest to 20% średniej. | SE podane w oryginalnej publikacji nie mogą być zastosowane do imputowanych średnich. |
| Wartość użyteczności, odpowiadający | | | |
| Wartość użyteczności, nieodpowiadający | | | |
| Normy dotyczące populacji (EQ-5D-3L) | Beta | **Średnia**: w oparciu o publikowane wartości **SEs**: Obliczono przy założeniu 15% odchyleń standardowych wokół średniej. | SE nie były publikowane obok wartości średnich. |

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora,
- wykresu *(incremental) scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,

- wykresu krzywej akceptowalności, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianej strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY).

### Wyniki PSA: umiarkowana postać AZS: ABRO vs SoC

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ABRO vs SoC w populacji z umiarkowaną postacią AZS.

**Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – umiarkowana postać AZS: ABRO vs SoC**

| | Wynik inkrementalny: ABRO vs SoC | |
|---|---|---|
| | Z uwzględnieniem RSS | Bez uwzględnienia RSS |
| Wyniki na pacjenta (średnia) | | |
| Koszty [PLN] | [redacted] | [redacted] |
| Efekty [QALY] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR (stosunek średniego kosztu i średniego QALY) [PLN/QALY] | [redacted] | [redacted] |
| **Prawdopodobieństwo, że ABRO jest opłacalny przy aktualnym progu opłacalności** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Wyniki PSA: ciężka postać AZS: ABRO vs DUPI

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ABRO vs DUPI w populacji z ciężką postacią AZS.

**Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – ciężka postać AZS: ABRO vs DUPI**

| | Wynik inkrementalny: ABRO vs DUPI | |
|---|---|---|
| | Z uwzględnieniem RSS | Bez uwzględnienia RSS |
| Wyniki na pacjenta (średnia) | | |
| Koszty [PLN] | [redacted] | [redacted] |
| Efekty [QALY] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR (stosunek średniego kosztu i średniego QALY) [PLN/QALY] | [redacted] | [redacted] |
| **Prawdopodobieństwo, że ABRO jest opłacalny przy aktualnym progu opłacalności** | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

## 1.10. Ograniczenia i dyskusja

### 1.10.1. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu korporacyjnego *Abrocitinib_CEM* utworzonego w programie *MS Excel 365*. Jest to model hybrydowy składający się z drzewa decyzyjnego, które pozwala uchwycić wyniki krótkoterminowe, a następnie z modelu Markowa, który pozwala uchwycić wyniki długoterminowe. Dane kliniczne pochodziły z różnych źródeł, w tym m.in. z metaanalizy sieciowej (NMA), danych z badań i opublikowanej literatury.

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT [3] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego uzyskanie odpowiedzi na zastosowaną terapię aktywną (abrocytynib, dupilumab) stwierdza się u pacjenta, u którego nastąpiła poprawa wskaźnika EASI o co najmniej 50% (EASI 50) wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 4 punkty w stosunku do wartości początkowych z kwalifikacji. W publikacji do głównego badania klinicznego nie przedstawiono wyników dla złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako uzyskanie odpowiedzi EASI 50% z jednoczesną poprawą DLQI o min. 4 punkty. W tej sytuacji na potrzebę przeprowadzanej analizy ekonomicznej wartości te zostały zaczerpnięte z modelu korporacyjnego CEM (*data on file*). [redacted]

Strukturalnie model CEM nie jest przystosowany do jednoznacznego modelowania występowania zaostrzeń i zakłada, że zmienny charakter AZS znajduje odzwierciedlenie w użytecznościach i wykorzystanych zasobach medycznych. Z dokonanego przeglądu ocen Agencji HTA dotyczących dupilumabu wynika, że nie powinno to stanowić istotnego ograniczenia analizy.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących kolejnych linii leczenia AZS w modelu założono, że pacjenci, którzy zaprzestają aktywnego leczenia, otrzymują leczenie standardowe. Określenie skuteczności terapii sekwencyjnej wiązałoby się z przyjęciem wielu założeń, które aktualnie nie znajdują potwierdzenia w dowodach klinicznych, co stanowiłoby znaczne ograniczenie analizy.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych oceniających skuteczność terapii w długim okresie obserwacji, z tego względu z uwagi na brak danych dotyczących trwałości odpowiedzi na leczenie AZS po 52 tygodniach w modelu przyjęto założenie, że osłabienie efektu leczenia aktywnego będzie następowało liniowo. Jaki jest rzeczywisty charakter długotrwałego osłabienia leczenia będzie wymagało starannego uzasadnienia do czasu udostępnienia danych dotyczących skuteczności w dłuższym okresie.

Nie zidentyfikowano użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia dla polskiej populacji. W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności przedstawione w publikacji *Simpson 2017* [43], w której oceniano jakość życia pacjentów stosujących dupilumab. Wartości użyteczności zostały oparte na danych EQ-5D-3L zebranych w badaniach klinicznych SOLO 1 i SOLO 2 i różnicują one aktywne leczenie i SoC oraz status odpowiedzi na leczenie. Należy zauważyć, że chociaż model może również uwzględniać wartości użyteczności uzyskane z danych EQ-5D-5L zebranych w badaniach JADE MONO i JADE COMPARE dla abrocytynibu, wyniki zostały zmapowane na EQ-5D-3L. Wartości z publikacji *Simpson 2017* [43] zostały przyjęte zamiast danych EQ-5D zebranych w ramach programu badań JADE ze względu na zastosowanie rygorystycznych kryteriów wykluczenia dotyczących wyjściowych stanów zdrowia psychicznego (np. depresji klinicznej), które nie zostały w podobny sposób zastosowane w badaniach z udziałem dupilumabu.

Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników) niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

### 1.10.2. Dyskusja i wnioski

Atopowe zapalenie skóry, inaczej wyprysk atopowy, to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie [30]. Wg opinii eksperta (prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii) przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla leku Dupixent® aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia nie całkowicie zabezpieczają potrzeby pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS, nie reagujących na wymienione powyżej terapie (cyklosporyna, MTX, azatiopryna, mykofenolan mofetylu) [2]. Od listopada 2021 roku jedynie pacjenci z ciężką postacią AZS mają dostęp do skutecznego leczenia w ramach programu B.124.

Obecne zapisy programu leczenia atopowego zapalenia skóry dla dupilumabu w Polsce uniemożliwiają włączenie do leczenia pacjentów z umiarkowaną postacią AZS. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba medyczna dla tej grupy chorych.

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii abrocytynibem (produkt leczniczy Cibinqo®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych (ICD-10 L20)".

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu korporacyjny *Abrocitinib_CEM* (model CEM), którego struktura, założenia oraz dane zostały opisane w dokumencie *Abrocitinib_CEM_Technical_Report* [1]). Model *Abrocitinib CEM* rozszerza konstrukcję wcześniejszych modeli dotyczących leczenia AZS i został opracowany specjalnie z myślą odpowiedzi na wcześniejsze punkty krytyczne Agencji HTA dotyczące modeli farmakoekonomicznych opracowanych dla dupilumabu. Kluczowe zalety podejścia do modelowania są następujące:

- W modelu uwzględniono najlepsze obecnie dostępne dowody dotyczące skuteczności abrocytynibu w stosunku do szerokiego zakresu komparatorów poprzez wyniki niedawnego badania SLR/NMA.
- Model CEM jest przygotowany do oceny efektywności kosztowej abrocytynibu w kontekście zarówno monoterapii, jak i terapii skojarzonej, a także uwzględnia szeroki zakres definicji odpowiedzi na leczenie,

o których mowa w ostatnich ocenach HTA dotyczących dupilumabu. Tym samym istnieję możliwość porównania abrocytynibu z komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego zgodnie z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie w proponowanym programie lekowym oraz aktualnym programie lekowym B.124.

- Model CEM uwzględnia szeroki zakres podgrup pacjentów, które pozwalają na stratyfikację według wieku (tj. młodzież [12 ≤ wiek < 18 lat] vs. dorośli [wiek ≥ 18 lat]), ciężkości choroby (tj. umiarkowana vs. ciężka AZS) oraz wcześniejsze terapie (tj. wcześniejsze leczenie immunomodulujące vs. brak wcześniejszego leczenia immunomodulującego).
- Podsumowując, model CEM został zaprojektowany w taki sposób, aby umożliwić użytkownikom jak największą elastyczność w badaniu implikacji dostosowań danych wejściowych do modelu i założeń strukturalnych. Konkretne przykłady obejmują założenia dotyczące długoterminowej utraty odpowiedzi na leczenie (tj. liniowe, stałe lub zależne od czasu słabnięcie), wybór wartości użyteczności i innych aspektów podejścia do modelowania jakości życia HRQoL (np. czy użyć opublikowanych wartości czy wartości zebranych z badań JADE) oraz preferowane podejście do kalkulacji kosztów, postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych i późniejszego leczenia (tj. mikrokoszty lub makrokoszty).

[redacted]

[redacted]

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną prace uwzględniającą ocenę ekonomiczną stosowania abrocytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry: abstrakt konferencyjny *Stargardter* [44]. Analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy wykorzystano model farmakoekonomiczny składający się z drzewa decyzyjnego i modelu Markowa. Pacjenci byli oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako 75% redukcja w stosunku do wartości wyjściowej przy użyciu wskaźnika EASI) po 16. i 52. tygodniach. Ci, u których nadal występowała odpowiedź na leczenie w 52 tygodniu kontynuowali leczenie aż do utraty odpowiedzi lub przerwania leczenia, po czym przechodzili do kolejnego leczenia. Komparatory obejmowały dupilumab i leki immunosupresyjne (cyklosporyna i metotreksat) (każde z nich plus SoC) oraz sam SoC. Dane wejściowe dotyczące skuteczności uzyskano z metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego z dopasowaniem. Zużycie zasobów, koszty i użyteczności zostały zaczerpnięte z opublikowanych źródeł lub opinii ekspertów. Analiza wykazała, że abrocytynib 200 mg i 100 mg dominował nad dupilumabem 200/300mg.

Ponadto, wskaźniki ICUR dla abrocytynibu 200 mg (100 mg) wynosiły 63 685 $/QALY (56 477 $/QALY), 64 319 $/QALY (57 274 $/QALY) i $71,690/QALY ($66,058/QALY) w porównaniu z odpowiednio cyklosporyną 50 mg, metotreksatem 2,5 mg i SoC. W niniejszej analizie ocena odpowiedzi na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 50% redukcji wyjściowego wskaźnika EASI plus poprawę o co najmniej 4 punkty w skali DLQI (EASI-50 + DLQI ≥4) zgodnie z kryteriami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym dla abrocytynibu oraz obecnym programie dla dupilumabu. Wyniki analizy przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym są zbieżne z wynikami niniejszej analizy zarówno w przypadku porównania z dupilumabem jak i z samym SoC.

Podsumowując, wprowadzenie refundacji produktu Cibinqo® w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności dla pacjentów z AZS. Wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią atopowego zapalenia skóry oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

# 2. ZAŁĄCZNIKI

## 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania abrocytynibu w leczeniu atopowego zapalenia skóry u dorosłych.

**Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Pubmed (*Medline*) |
|---|---|---|
| 1. | N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl) OR PF-04965842 OR abrocitinib OR abrocitinib[Supplementary concept] | 68 |

**Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | The Cochrane Library |
|---|---|---|
| 1. | N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide OR N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide OR 1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl) OR PF-04965842 OR abrocitinib | 107 |

**Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | EmBase |
|---|---|---|
| 1 | abrocitinib OR abrocitinib.af OR "N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-1-propanesulfonamide" OR "N-(cis-3-(Methyl(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutyl)-propane-1-sulfonamide" OR "1-Propanesulfonamide, N-(cis-3-(methyl-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)cyclobutyl)-" OR "n [3 (methyl 7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 ylamino)cyclobutyl] 1 propanesulfonamide" OR "n [3 (methyl 7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 ylamino)cyclobutyl]propane 1 sulfonamide" OR "n [3 [methyl(7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 yl)amino]cyclobutyl] 1 propanesulfonamide" OR "n [3 [methyl(7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 yl)amino]cyclobutyl]propane 1 sulfonamide".af. OR PF-04965842 OR "pf 04965842" OR pf 4965842 OR pf04965842 OR pf4965842.af | 233 |

**Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| 1. | abrocitinib | 0 |

**Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| 1. | abrocitinib | 1 |

**Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| 1. | abrocitinib | 0 |

**Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| 1. | abrocitinib | 0 |

### 2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających abrocytynib w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dorośli z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- interwencja: abrocytynib;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania abrocytynibu;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

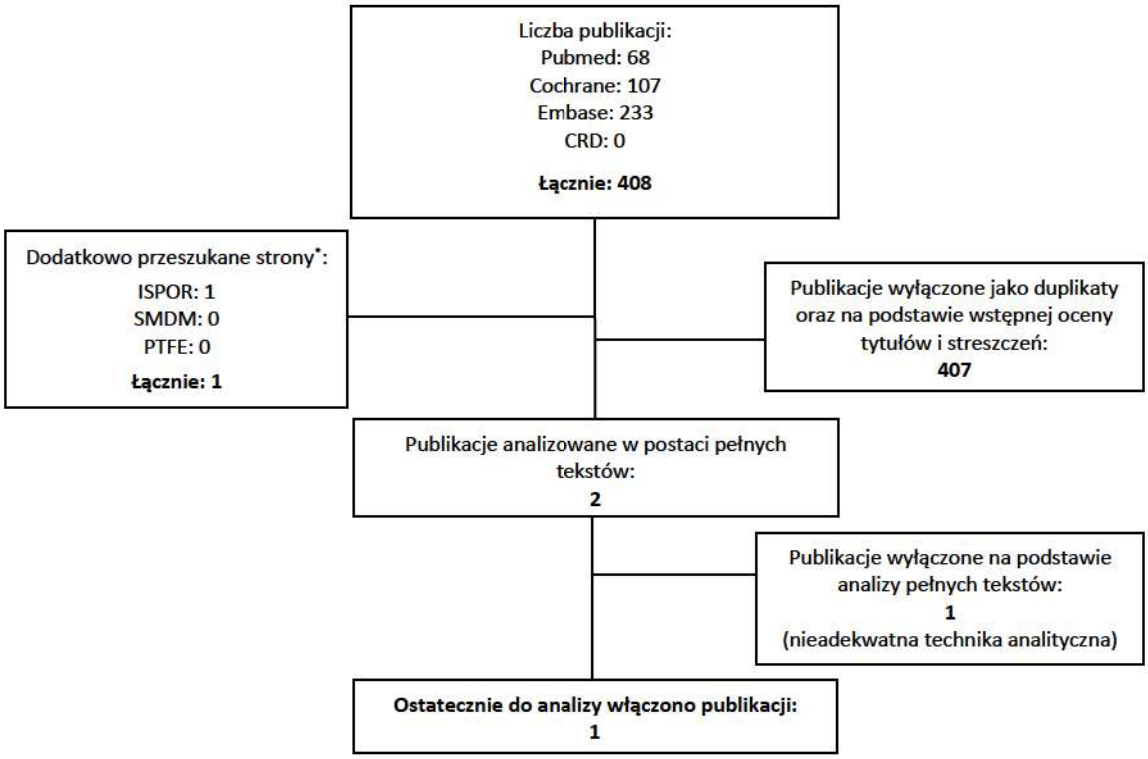
Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

### 2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

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




*ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania abrocytynibu w analizowanej populacji docelowej, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przeszukano również strony ISPOR, SMDM i PTFE

### 2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

**Tabela 44. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu**

| Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych | |
|---|---|
| *Publikacja* | *Stargardter* [44] (abstrakt konferencyjny) |
| **Interwencje** | Abrocytynib 100 mg i 200 mg wraz z leczeniem standardowym (SoC), dupilumab i immunosupresanty (cyklosporyna i metotreksat) każdy wraz z SoC, i SoC |
| **Populacja** | Pacjenci z umiarkowanym do ciężkim atopowym zapaleniem skóry (AZS) |
| **Technika analityczna** | Analiza efektywności (użyteczności) kosztów |
| **Sposób modelowania** | Drzewo decyzyjne i model Markowa |
| **Horyzont długość cyklu** | Dożywotni |
| **Dyskontowanie** | Brak informacji |
| **Kraj / Perspektywa** | Kanada / płatnika |
| **Wyniki i wnioski** | Abrocytynib 200 mg i 100 mg jest **strategią dominującą** nad dupilumabem 200/300 mg. Ponadto wskaźniki opłacalności (ICER) dla abrocytynibu 200 mg (100 mg) wyniosły **63 685 USD/QALY** (56 477 USD/QALY), **64 319 USD/QALY** (57 274 USD/QALY) i **71 690 USD/QALY** (66 058 USD/QALY) w porównaniu z cyklosporyną 50 mg, metotreksatem 2,5 mg i SoC.<br>Zarówno abrocytynib 100 mg, jak i 200 mg z dużym prawdopodobieństwem stanowią opłacalną alternatywę dla dupilumabu w leczeniu pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a biorąc pod uwagę próg opłacalności wynoszący 71 690 USD/QALY, wypadają abrocytynib wypada korzystnie w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi i SoC. |

## 2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

### 2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [3] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [42] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*), bazie CRD oraz *CEA Registry*.

Przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia.

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dorośli z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii atopowego zapalenia skóry wyróżnionych w modelu; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

### 2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla atopowego zapalenia skóry u dorosłych.

**Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| #1 | atopic dermatitis or atopic dermatitis [Mesh] | 31 804 |
| #2 | quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs | 341,392 |
| #3 | **#1 AND #2** | 702 |
| **#4** | **#1 AND #2 Filters: Adult: 19+ years** | **312** |

**Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| #1 | atopic dermatitis | 90 |
| #2 | quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs | 15 315 |
| **#3** | **#1 AND #2** | **20** |

**Tabela 47. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CEA Registry* (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.)**

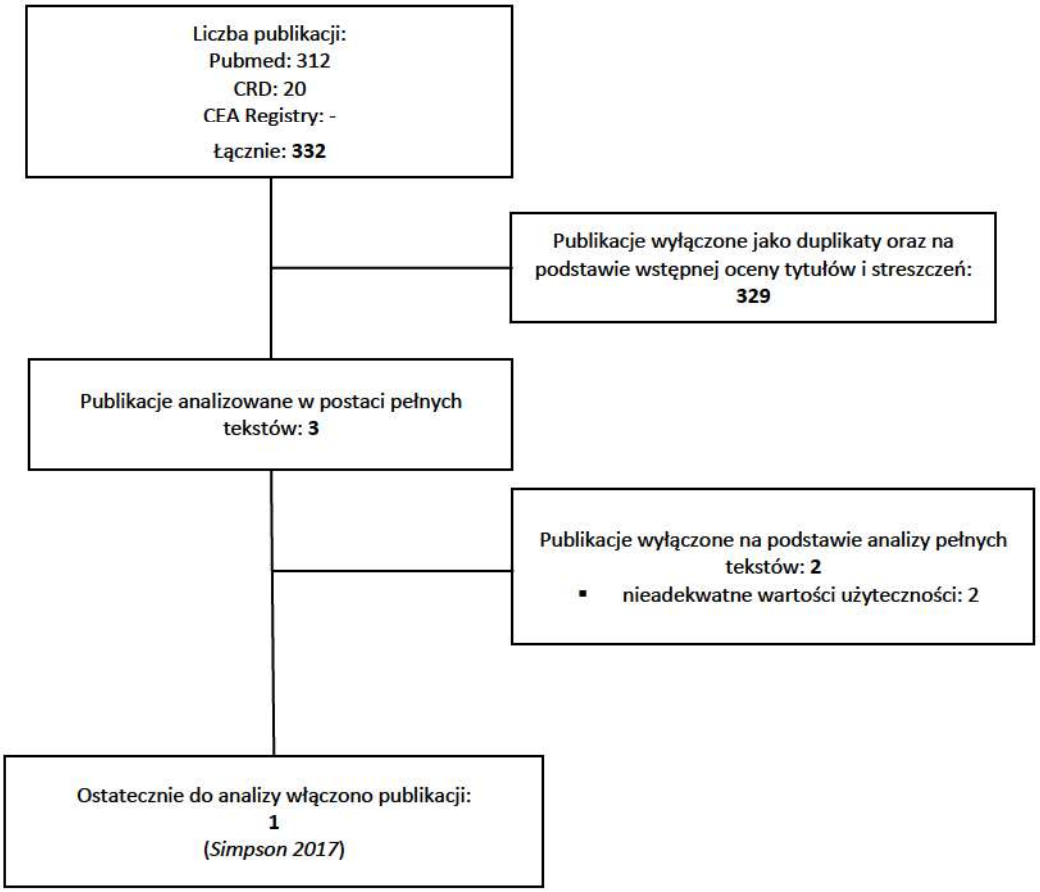
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| #1 | atopic dermatitis | -* |

*zgodnie z wytycznymi AOTMiT wartości użyteczności poszukiwano również w bazie CEA Registry, jednak w dniu przygotowania wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych stanów w modelu na stronie: https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/gh-cea-registry nie była dostępna opcja wyszukiwania

### 2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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




### 2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 332 abstrakty. Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono 329 prac. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania (w tym przeszukanie referencji odnalezionych przeglądów badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia). Ostatecznie, do przeglądu włączono jedną publikacje (*Simpson 2017* [43]), w której przedstawiono wartości użyteczności dla dupilumabu, oparte na danych EQ-5D-3L zebranych z badań klinicznych SOLO 1 i SOLO 2. Wartości z publikacji Simpson 2017 [40] zostały przyjęte zamiast danych EQ-5D zebranych w ramach programu badań JADE ze względu na zastosowanie rygorystycznych kryteriów wykluczenia dotyczących wyjściowych stanów zdrowia psychicznego (np. depresji klinicznej), które nie zostały w podobny sposób zastosowane w badaniach z udziałem dupilumabu.

## 2.3. Przegląd SLR/NMA

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

## 2.4. Strategia wyszukiwania badań dla dodatkowych danych do modelu

**Śmiertelność**

W celu identyfikacji badań przedstawiających wyniki związane ze śmiertelnością u chorych z atopowym zapaleniem skóry u dorosłych wykonano systematyczne wyszukiwanie literatury w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania dodatkowych informacji do analizy ekonomicznej.

**Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących śmiertelności chorych z atopowym zapaleniem skóry u dorosłych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---|---|---|
| #1 | atopic dermatitis or atopic dermatitis [Mesh] | 31 804 |
| #2 | mortality | 1 427 717 |
| **#3** | **#2 AND #3** | **172** |

## 2.5. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo zgonu w polskiej populacji osób od 18 roku życia na podstawie Tablic trwania życia z 2020 roku [13].

**Tabela 51. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)**

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 0,000500 | 0,000210 | 46 | 0,004720 | 0,001640 | 74 | 0,052000 | 0,026940 |
| 19 | 0,000610 | 0,000230 | 47 | 0,005210 | 0,001840 | 75 | 0,056090 | 0,029700 |
| 20 | 0,000720 | 0,000250 | 48 | 0,005750 | 0,002060 | 76 | 0,060640 | 0,032770 |
| 21 | 0,000810 | 0,000260 | 49 | 0,006350 | 0,002300 | 77 | 0,065710 | 0,036210 |
| 22 | 0,000880 | 0,000270 | 50 | 0,007000 | 0,002580 | 78 | 0,071370 | 0,040110 |
| 23 | 0,000940 | 0,000270 | 51 | 0,007710 | 0,002880 | 79 | 0,077720 | 0,044610 |
| 24 | 0,000990 | 0,000270 | 52 | 0,008470 | 0,003190 | 80 | 0,084800 | 0,049870 |
| 25 | 0,001040 | 0,000280 | 53 | 0,009280 | 0,003520 | 81 | 0,092690 | 0,056000 |
| 26 | 0,001090 | 0,000280 | 54 | 0,010150 | 0,003880 | 82 | 0,101440 | 0,063160 |
| 27 | 0,001140 | 0,000290 | 55 | 0,011110 | 0,004270 | 83 | 0,111070 | 0,071480 |
| 28 | 0,001190 | 0,000310 | 56 | 0,012170 | 0,004710 | 84 | 0,121540 | 0,080920 |
| 29 | 0,001260 | 0,000330 | 57 | 0,013350 | 0,005200 | 85 | 0,132800 | 0,091440 |
| 30 | 0,001350 | 0,000350 | 58 | 0,014660 | 0,005760 | 86 | 0,144770 | 0,102990 |
| 31 | 0,001440 | 0,000380 | 59 | 0,016100 | 0,006380 | 87 | 0,157300 | 0,115440 |
| 32 | 0,001550 | 0,000420 | 60 | 0,017650 | 0,007070 | 88 | 0,170240 | 0,128630 |
| 33 | 0,001670 | 0,000460 | 61 | 0,019300 | 0,007830 | 89 | 0,183560 | 0,142580 |
| 34 | 0,001790 | 0,000510 | 62 | 0,021070 | 0,008630 | 90 | 0,197220 | 0,157280 |
| 35 | 0,001930 | 0,000570 | 63 | 0,022970 | 0,009490 | 91 | 0,211220 | 0,172710 |
| 36 | 0,002070 | 0,000630 | 64 | 0,025000 | 0,010420 | 92 | 0,225550 | 0,188880 |
| 37 | 0,002220 | 0,000690 | 65 | 0,027140 | 0,011420 | 93 | 0,240250 | 0,205770 |
| 38 | 0,002380 | 0,000750 | 66 | 0,029410 | 0,012520 | 94 | 0,255240 | 0,223290 |
| 39 | 0,002560 | 0,000820 | 67 | 0,031770 | 0,013750 | 95 | 0,270450 | 0,241300 |
| 40 | 0,002760 | 0,000900 | 68 | 0,034170 | 0,015100 | 96 | 0,285810 | 0,259690 |
| 41 | 0,002990 | 0,000990 | 69 | 0,036650 | 0,016620 | 97 | 0,301220 | 0,278290 |
| 42 | 0,003260 | 0,001090 | 70 | 0,039250 | 0,018290 | 98 | 0,316620 | 0,296960 |
| 43 | 0,003560 | 0,001200 | 71 | 0,042010 | 0,020140 | 99 | 0,331920 | 0,315540 |
| 44 | 0,003900 | 0,001330 | 72 | 0,045010 | 0,022190 | 100 | 0,347040 | 0,333870 |
| 45 | 0,004290 | 0,001480 | 73 | 0,048330 | 0,024450 | | | |

## 2.6. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | | | | | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]

# 3. PIŚMIENNICTWO

[redacted]

2. Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT): Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry (ICD 10: L20)", Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.11.2020: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/059/AWA/ot.4331.11.2020_dupixent_awa%202020.07.24_bip.pdf

3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.

4. Apteka Gemini https://www.aptekagemini.pl/ [ostatni dostęp 10.10.2022 r.]

5. Atopia. Jesień 2021. Wydawnictwo PTCA. https://www.ptca.pl/home/wydawnictwo-atopia/abc [ostatni dostęp 11.03.2022 r.]

6. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112.

7. Bożek A., Reich A. Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. Assessment of the severity of atopic dermatitis. Przegl Dermatol 2016, 103, 479–485.

8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). SR0533 Dupixent Pharmacoeconomic Review (CADTH). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0533_Dupixent_PE_Report.pdf. Published 2018.

9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cibinqo® (abrocytynib).

10. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Dupixent® (dupilumab): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf

11. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

12. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11(1):117-130.

13. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Trwanie życia 2020. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html [data dostępu 11.03.2022]

14. Golicki D. EQ-5D-5L Polish population norms, Arch Med Sci. 2017 Feb 1; 13(1): 191–200.

[redacted]

17. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019 Dec; 155(12): 1371–9.

18. Jahnz-Różyk K, Narbutt J, Owczarek W. Atopowe zapalenie skóry w Polsce. Raport, marzec 2021. https://e-medycyna.pl/wp-content/uploads/2021/04/Atopowe-Zapalenie-Skory-Raport.pdf [data dostępu: 11.03.2022]

19. Kuznik A, Bego-Le-Bagousse G, Eckert L, et al. Economic Evaluation of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(4):493-505.

20. Kwatra SG, Gruben D, Fung S, DiBonaventura M. Psychosocial Comorbidities and Health Status Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 2017 US National Health and Wellness Survey Analysis. Adv Ther. 2021.

[redacted]

23. Medycyna Praktyczna. AZS u dorosłych - najtrudniejsza postać choroby; https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/aktualnosci/216295,azs-u-doroslych-najtrudniejsza-postac-choroby [ostatni dostęp 11.03.2022 r.]

24. Medycyna Praktyczna: https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=333&phrase=Cutivate [ostatni dostęp 10.10.2022 r.]

25. Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/61088,Protopic-masc [ostatni dostęp 10.10.2022 r.]

26. Medycyna Praktyczna: https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/94928,Dermitopic-masc [ostatni dostęp 10.10.2022 r.]

27. Mroczek A., Koszty leczenia AZS w Polsce. Jak wypadamy na tle Europy?, https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/koszty-leczenia-azs-w-polsce-jak-wypadamy-na-tle-europy [data dostępu 11.03.2022]

28. Narodowy Fundusz Zdrowia: Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r.: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8017.html

29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [ID1048] Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (Appraisal Consultation Document). https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/appraisal-consultation-document. Published 2018.

30. Nowicki, Trzeciak, Kaczmarski i wsp. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia, Część II. Leczenie ogólne i nowe terapie.

31. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019, Monitor Polski (M.P. z 2021 r., poz. 991).

32. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług: Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.

33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (dostęp: 10.10.2022)

34. Oświadczenie złożone przez senatora Mirosławę Nykiel. http://ww2.senat.pl/k6/dok/sten/oswiad/nykiel/1703.htm [ostatni dostęp 11.03.2022 r.]

35. Projekt programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci atopowego zapalenie skóry u dorosłych (ICD-10 L20).

36. PTCA, Ile polski pacjent wydaje na leczenie AZS? https://ptca.pl/baza-wiedzy/wszystkie-artykuly/337-ile-polski-pacjent-wydaje-na-leczenie-azs [ostatni dostęp 14.03.2022 r.]

37. PTCA, Refundacja leczenia dupilumabem-mamy to! https://ptca.pl/baza-wiedzy/wszystkie-artykuly/335-refundacja-leczenia-dupilumabem-mamy-to [ostatni dostęp 14.03.2022 r.]

38. Raport AMICUS Fundacji łuszczycy i ŁZS pt. Sytuacja osób dorosłych chorujących na atopowe zapalenie skóry w Polsce: https://zrozumiecazs.pl/storage/app/media/Raport%20AZS.pdf

[redacted]

40. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Protocol: a phase 3 confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. In. EUDRACT/IND Number: IND 107969/2014-001198-152014:

41. Regeneron Pharmaceuticals I. Clinical Study Protocol: a phase 3 confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. In. Eudract/IND Number: IND 107969/2014-002619-402014.

42. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

43. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(2):243-248.

44. Stargardter M., DiBonaventura M., Milev S., On PV., Cappelleri J., Sardesai A., Galos C., Hong HCH. Cost-Effectiveness of Abrocitinib for the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Canada. Value in Health, Volume 24, Issue 12, S2 (December 2021).

45. 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 z późn. zm.).

46. Zarządzenia Prezesa NFZ. Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

47. Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

48. Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

49. Zarządzenie Nr 125/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.

50. Zarządzenie Nr 64/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.

# 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Uzasadnienie wyboru komparator/ów dla abrocytynibu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS ..... 11

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cibinqo® (abrocytynib) ..... 15

Tabela 3. Podsumowanie głównych założeń modelu ..... 18

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów – płeć i wiek ..... 20

Tabela 5. Definicja odpowiedzi na leczenie ..... 22

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI ≥4) w terapii skojarzonej – umiarkowana do ciężkiej AZS ..... 23

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie (EASI-50 + DLQI ≥4) w zależności od stopnia nasilenia AZS ..... 24

Tabela 8. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w modelu ..... 24

Tabela 9. Wycena punktowa NFZ ..... 25

Tabela 10. Dawkowanie leków: abrocytynib i dupilumab ..... 26

Tabela 11. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Cibinqo® ..... 27

Tabela 12. Koszt abrocytynibu z uwzględnieniem RSS ..... 27

Tabela 13. Koszt abrocytynibu w modelu z perspektywy płatnika (NFZ) ..... 27

Tabela 14. Koszt dupilumabu ..... 28

Tabela 15. Koszt dupilumabu w modelu ..... 28

Tabela 16. Koszty preparatów stosowanych w leczeniu standardowym AZS ..... 29

Tabela 17. Koszty ponoszone przez pacjenta z AZS ..... 30

Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.124 ..... 30

Tabela 19. Diagnostyka w programie lekowym ..... 31

Tabela 20. Koszt monitorowania leczenia podstawowego – koszty NFZ ..... 31

Tabela 21. Koszty jednostkowe innych świadczeń związanych z leczeniem AZS ..... 32

Tabela 22. Średnie pozostałe koszty w modelu na pacjenta według statusu odpowiedzi i kategorii kosztów ..... 32

Tabela 23. Przypisywanie użyteczności w modelu CEM, 0-52 tygodnie ..... 33

Tabela 24. Wartości użyteczności zastosowane w analizie podstawowej ..... 35

Tabela 25. Normy populacyjne – *Golicki 2017* [14] ..... 36

Tabela 26. Normy populacyjne uwzględnione w modelu [14] ..... 36

Tabela 27. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu ..... 38

Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji z umiarkowanym AZS: ABRO vs SoC ..... 39

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji z ciężkim AZS: ABRO vs DUPI ..... 40

Tabela 30. Wyniki analizy użyteczności kosztów, postać umiarkowana AZS: ABRO vs SoC ..... 40

Tabela 31. Wyniki analizy użyteczności kosztów, ciężka postać AZS: ABRO vs DUPI ..... 41

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – umiarkowana postać AZS ..... 43

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – ciężka postać AZS ..... 44

Tabela 34. Zmienne testowane w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami ..... 46

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – umiarkowana postać AZS: ABRO vs SoC ..... 47

Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – ciężka postać AZS: ABRO vs DUPI ..... 48

Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 14.03.2022 r.) ..... 54

Tabela 44. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu ..... 56

Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.) 57

Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.) ..... 57

Tabela 47. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CEA Registry* (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.) ..... 57

Tabela 48. Kryteria PICOS ..... 59

Tabela 49. Uwzględnione dawki i schematy będące przedmiotem SLR/NMA ..... 60

Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących śmiertelności chorych z atopowym zapaleniem skóry u dorosłych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 11.03.2022 r.) ..... 61

Tabela 51. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) ..... 61

# 5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne ..... 55

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności ..... 58

Rysunek 1 Schemat drzewa decyzyjnego (16 do 52 tygodni) ..... 16

Rysunek 2 Schemat modelu Markowa (powyżej 52 tygodni) ..... 17

Rysunek 3 Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli a) wynik IGA 0 lub 1 (z poprawą o ≥2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej) oraz b) odpowiedź EASI ≥75% poprawy od wartości wyjściowej do tygodnia 12. w badaniu JADE COMPARE .... 22