



Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	10
2.3 Horyzont czasowy	10
2.4 Populacja	10
2.5 Model.....	11
2.6 Komparator.....	12
2.7 Parametry kliniczne.....	12
2.7.1 Odpowiedzi na leczenie.....	13
2.7.1.1 Odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu leczenia.....	13
2.7.1.2 Odpowiedzi na leczenie w 52. tygodniu leczenia.....	13
2.7.1.3 Wariant częściowej odpowiedzi na leczenie	15
2.7.2 Zakończenie leczenia	16
2.7.3 Zdarzenia niepożądane	16
2.7.4 Ryzyko zgonu	16
2.8 Koszty	17
2.8.1 Koszty tralokinumabu (Adtralza®)	17
2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	20
2.8.3 Koszty monitorowania poza PL.....	21
2.8.4 Koszty BSC	21
2.8.4.1 Emolienty	21
2.8.4.2 Miejscowe glikokortykosteroidy.....	22
2.8.5 Koszty leczenia zaostrzeń	22
2.8.6 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	23
2.8.6.1 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia.....	23
2.8.6.2 Opryszczka jamy ustnej.....	23
2.8.6.3 Zakaźne zapalenie spojówek	23
2.8.6.4 Alergiczne zapalenie spojówek	23
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	24
2.10 Zestawienie parametrów modelu	26
2.11 Analiza progowa	28
2.12 Analiza wrażliwości	28
2.13 Analiza probabilistyczna	28

2.14	Dyskontowanie	31
2.15	Walidacja	31
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	31
2.15.2	Walidacja konwergencji	31
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	31
3	Wyniki	33
3.1	Scenariusz podstawowy	33
3.2	Analiza wrażliwości	36
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	36
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	42
4	Ograniczenia	45
5	Dyskusja.....	46
6	Wnioski	49
7	Aneks	50
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	50
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	55
7.3	Tablice trwania życia	59
7.4	Koszty substancji czynnych w ramach BSC	61
7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	64
	Spis rycin	67
	Spis tabel	68
	Bibliografia	71

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BSC	Najlepsze dostępna terapia (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CODA	<i>Convergence Diagnostics and Output Analysis</i>
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EQ-5D-3L	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D w wersji trzypoziomowej skali
EQ-5D-5L	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D w wersji pięciopoziomowej skali
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRI	Podejście do oceny odpowiedzi na leczenie: metoda imputacji braku odpowiedzi (ang. <i>non-responder imputation approach</i>)
PICO	Schemat analizy PICO (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
Q2W	Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie
Q4W	Schemat dawkowania raz na cztery tygodnie
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
■	■

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) [REDACTED]

[REDACTED] Terapię tralokinumabem porównano z terapią dupilumabem (Dupixent®) [REDACTED]. Dupilumab, podobnie jak tralokinumab, jest lekiem biologicznym, wskazywanym w wytycznych klinicznych i finansowanym w ramach programu lekowego (PL) B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”. [REDACTED]

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano kohortowy, dwustopniowy model, którego pierwszy trzon (trzon indukcji leczenia) stanowiło drzewo decyzyjne (horyzont czasowy jednego roku), zaś drugi trzon (podtrzymywanie leczenia) był modelem Markowa. Efektywność kosztową tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) [REDACTED]

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Koszty po stronie pacjenta obejmowały przede wszystkim koszty leków stosowanych w ramach BSC, a nie refundowanych przez płatnika.

W modelu ekonomicznym, w scenariuszu podstawowym, zaimplementowano charakterystykę populacji na podstawie danych z subpopulacji badań klinicznych (ECZTRA 3, ECZTRA 7) [REDACTED]

[REDACTED]. Na podstawie obu badań określono również prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i jej braku. W modelu ekonomicznym zaimplementowano wyniki odpowiedzi na leczenie w 16. i 52. tyg. terapii. Uwzględniono również odsetek pacjentów przerywających każdego roku leczenie z powodu braku odpowiedzi. Parametry modelu określały również najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, a także populacyjne ryzyko zgonu w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. W ramach oszacowania kosztów leków uwzględniono odsetek pacjentów zmieniających dawkowanie z Q2W na Q4W. W modelu ponadto uwzględniono koszty monitorowania leczenia w ramach PL oraz poza nim. Dla kosztów najlepszej dostępnej terapii (BSC) brano pod uwagę koszty zastosowania emolientów oraz miejscowych glikokortykosteroidów. W analizie uwzględniono również częstość występowania zaostrzeń i związane z nimi koszty leczenia w postaci stosowania silnych glikokortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Dodatkowo oszacowano także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności bazowe oraz użyteczności wynikające z odpowiedzi na leczenie biologiczne (tralokinumabem) lub BSC. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zaczerpnięto z badania ECZTRA 3 oraz ECZTRA 7, w których pomiarów z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L dokonano na początku badania oraz po 16 tygodniach leczenia. Wyniki te

zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm *value set*. W modelu ekonomicznym zastosowano model regresji, którym oceniono stopień w jakim odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu wpłynęła na zmianę oceny jakości życia względem pomiaru bazowego. Dodatkowo w analizie uwzględniono również odsetek pacjentów, którzy po wejściu w okres leczenia podtrzymującego traci korzyść z leczenia w wyniku zaprzestania przebywania w warunkach badania.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

[Redacted content]

Wnioski

[Redacted content]

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) [REDACTED]

[REDACTED] Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adtralza® (tralokinumab), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe informacje dotyczące tralokinumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Zgodnie z zapisem w ChPL, tralokinumab (Adtralza®) jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego (ChPL Adtralza).

[REDACTED] Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Dupilumab (Dupixent®) stanowi obecnie jedyną opcję terapeutyczną u pacjentów z ciężkim AZS [REDACTED]

[REDACTED], finansowaną przez NFZ w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

[REDACTED] Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów w postaci dupilumabu oraz BSC przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch osobnych dokumentach. Analizę minimalizacji kosztów dla porównania z dupilumabem (pacjenci z ciężkim AZS) przedstawiono w osobnym dokumencie (CMA 2022). [REDACTED]

Analizę ekonomiczną (CUA) przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego, dwustopniowego modelu, którego pierwszy trzon (trzon indukcji leczenia) stanowi drzewo decyzyjne (horyzont czasowy jednego roku), zaś drugi trzon (podtrzymywanie leczenia) jest modelem Markova z cyklami długości jednego roku i z zaimplementowaną korektą połowy cyklu. W modelu uwzględniono parametry kliniczne związane z odsetkami pacjentów odpowiadających na leczenie w ściśle określonych punktach czasowych, zgodnych z punktami końcowymi w badaniach klinicznych tralokinumabu oraz uwzględniono koszty związane z zakupem leków, monitorowaniem leczenia (w tym w programie lekowym) oraz leczeniem działań niepożądanych.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry [REDACTED]
Interwencja	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego.
Komparator	Dupilumab (Dupixent®) Najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best supportive care</i>)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) Koszt leczenia Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu (Adtralza®) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BSC) zostały ocenione na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu i dostarczonej przez wnioskodawcę.

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią oceniono w badaniach ECZTRA 3 i ECZTRA 7. Badania ECZTRA 3 i ECZTRA 7 obejmowały dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok. Według skali IGA, pozwalającej ocenić ogólne nasilenie AZS, umiarkowana postać AZS (IGA=3) dotyczyła 53,2% i 49,8% odpowiednio w badaniu ECZTRA 3 i ECZTRA 7. Pozostali pacjenci cierpieli na ciężkie nasilenie AZS (IGA=4).

Analiza wyników badań wykazała, że stosowanie tralokinumabu w skojarzeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (mGKS) we wnioskowanej populacji chorych wiąże się z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w porównaniu do placebo z mGKS. Dane uzyskane z 2 badań wskazały na istotnie wyższą skuteczność tralokinumabu w 16. tygodniu leczenia pod względem: osiągnięcia w zakresie poprawy nasilenia AZS w ogólnej ocenie badacza w skali IGA na poziomie 0 („bez zmian”) lub 1 („prawie bez zmian”), 75-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI, 50-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI, 90-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI, osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS, osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy w zakresie jakości życia związanej z dolegliwościami skórnymi w skali DLQI, poprawy wyniku w skali SCORAD, pozwalającej ocenić nasilenie choroby, poprawy wyniku w skali EASI, określającej rozległość i nasilenie zmian skórnych, poprawy wyniku w skali POEM, pozwalającej ocenić zmianę w zakresie objawów zgłaszanych przez pacjenta lub opiekuna, poprawy w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, poprawy w zakresie jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych w skali DLQI (AK 2022).

Biorąc pod uwagę wyłącznie wyniki badania ECZTRA 7, obejmującego pacjentów którzy leżeni byli cyklosporyną lub mieli przeciwwskazania do jej stosowania, również wykazano istotnie statycznie wyższą skuteczność tralokinumabu nad placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj.: odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-90 i EASI-50, zmiany wyniku w skali SCORAD, EASI, POEM, NRS, NRS w zakresie zaburzeń snu oraz DLQI, zarówno w 16. jak i w 26. tygodniu leczenia. Wyjątek stanowił odsetek pacjentów z co najmniej 4-punktową poprawą w zakresie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, który nie różnił się istotnie między grupą z tralokinumabem a placebo w 16. i 26. tygodniu leczenia (AK 2022).

Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że leczenie tralokinumabem w porównaniu do placebo było dobrze tolerowane w czasie 16- i 26-tygodniowego okresu leczenia (odpowiednio wyniki badania ECZTRA 3 i ECZTRA 7) (AK 2022).

Biorąc pod uwagę powyższe, porównując tralokinumab z najlepszą dostępną terapią wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Koszty po stronie pacjenta obejmowały przede wszystkim koszty leków stosowanych w ramach BSC, a nie refundowanych przez płatnika.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę CUA przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu analizy z uwagi na fakt, że AZS jest chorobą przewlekłą, nie mijającą, z okresami zaostrzeń i remisji. Horyzont czasowy, w części analizy dotyczącej modelu Markova, podzielono na cykle o długości 1 roku.

2.4 Populacja

Charakterystykę populacji docelowej określono na podstawie danych z badań klinicznych tralokinumabu stosowanego wraz z leczeniem glikokortykosteroidami [redacted]. Szczegóły parametrów charakterystyki populacji zestawiono w Tab. 2. W Tab. 3 określono parametry charakterystyki populacji ogólnej z badań ECZTRA 3 i ECZTRA 7, wykorzystane w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji.

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Średni wiek (lata)	38,3 lata	ECZTRA 3, ECZTRA 7
Proporcja mężczyzn (%)	57%	ECZTRA 3, ECZTRA 7

Tab. 3. Charakterystyka populacji ogólnej wykorzystana w scenariuszu analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Średni wiek (lata)	38 lat	ECZTRA 3, ECZTRA 7
Proporcja mężczyzn (%)	58%	ECZTRA 3, ECZTRA 7

2.5 Model

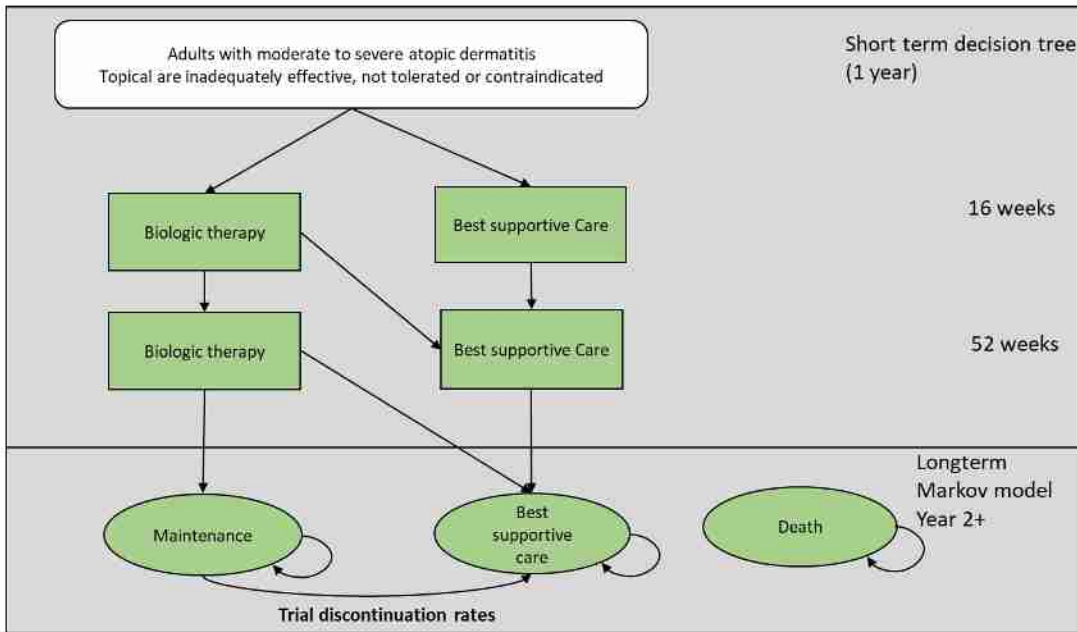
W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel 365® zaimplementowano model kohortowy, składający się najpierw z części w postaci drzewa decyzyjnego (pierwszy rok i weryfikacja odpowiedzi na leczenie po 16 i 52 tyg.) i później z modelu Markova z trzema stanami zdrowia (stan na leczeniu biologicznym, stan na leczeniu BSC, zgon) (por. Ryc. 1). Model Markova uwzględnia cykle o długości jednego roku. Zaimplementowano w nim także korektę połowy cyklu.

Model ekonomiczny w pierwszej części zawiera drzewo decyzyjne o rocznym horyzoncie czasowym opisujący tzw. okres indukcji leczenia (ang. *induction period*). Drzewo składa się z dwóch gałęzi (leczenie biologiczne: tralokinumab lub dupilumab oraz najlepsza terapia podtrzymująca BSC). Po 16 tyg. następuje weryfikacja odpowiedzi na leczenie; chorzy uzyskujący odpowiedź pozostają na leczeniu biologicznym, a chorzy bez odpowiedzi przechodzą do terapii BSC. Kolejna weryfikacja następuje w 52 tyg.; pacjenci odpowiadający na leczenie przechodzą do stanu podtrzymywania leczenia (ang. *maintenance period*) w modelu Markova, natomiast pacjenci bez odpowiedzi trafiają do stanu leczenia BSC. W modelu możliwe jest również wprowadzenie wariantu tzw. częściowej odpowiedzi, tj. kiedy pacjenci nie odpowiadają na leczenie po 16 tyg., ale w wyniku ponownej weryfikacji w 24 tyg. uzyskują odpowiedź na leczenie. Wariant, w którym wykorzystano także parametry kliniczne z 24 tyg., przetestowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Pacjenci w stanie podtrzymywania leczenia pozostają w nim uwzględniając roczny odsetek zakończenia leczenia (wówczas przechodzą do stanu leczenia BSC). Pacjenci w stanie leczenia BSC pozostają w nim do końca horyzontu czasowego modelu lub do zgonu. Stan zgonu jest stanem absorbującym. Ryzyko zgonu uzyskano na podstawie tablic trwania życia.

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu.



2.6 Komparator

[Redacted text]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów w postaci dupilumabu oraz BSC przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

2.7 Parametry kliniczne

Model ekonomiczny umożliwia wybór definicji odpowiedzi na leczenie spośród następujących punktów końcowych: EASI-50 i Δ DLQI \geq 4, EASI-50, EASI-75 lub IGA 0/1. Pacjenci muszą osiągnąć określony poziom odpowiedzi w 16. i 52. tygodniu, aby przejść do leczenia podtrzymującego tralokinumabem. Istnieje dodatkowy scenariusz, w którym można uwzględnić w modelu osoby odpowiadające częściowo. W ramach tego scenariusza osoby, które osiągnęły EASI-50 w 16. tygodniu, ale nie osiągnęły EASI-75, są oznaczane jako osoby z częściową odpowiedzią i kontynuują leczenie do 24. tygodnia. Następnie są ponownie oceniane; mogą

osiągnąć EASI-75 i kontynuować leczenie jako osoby z odpowiedzią lub mogą być klasyfikowani jako nieodpowiadający i otrzymują BSC. Osoby, które osiągnęły EASI-75 w 16. i 52. tygodniu, przechodzą do leczenia podtrzymującego, tak jak w przypadku podstawowym.

W scenariuszu podstawowym (zgodnie z protokołem badania ECZTRA 3 i ECZTRA 7) założono, że pacjenci, którzy otrzymali leczenie ratunkowe, kończyli leczenie tralokinumabem. Pacjentów, którzy przed 16. tygodniem otrzymali leczenie ratunkowe, uznano za nieodpowiadających na leczenie. Takie podejście do oceny odpowiedzi nazwano metodą imputacji braku odpowiedzi (ang. *non-responder imputation approach*, NRI). Prawdopodobieństwa przejść w modelu zostały oszacowane przy uwzględnieniu tego podejścia. Podobne podejście zaimplementowano w modelu NICE oceniającym efektywność kosztową dupilumabu (NICE TA534). W scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano podejście, w którym analizowano wyniki niezależnie od zastosowania terapii ratunkowej.

2.7.1 Odpowiedzi na leczenie

2.7.1.1 Odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu leczenia

W scenariuszu podstawowym odpowiedź na leczenie oceniano w 16. tygodniu leczenia i określono jako odsetek pacjentów osiągających punkt końcowy EASI-75. Pozostałe punkty końcowe oceniano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. W Tab. 4 zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej badań ECZTRA 3 i ECZTRA 7 dla leczenia skojarzonego i subpopulacji po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. W Tab. 5 opisano wyniki analizowane w ramach scenariusza analizy wrażliwości, w którym zastosowano podejście do wyników niezależne od zastosowania leczenia ratunkowego.

Tab. 4. Proporcje pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 3 i ECZTRA 7 po 16. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: NRI).

Leczenie	EASI-50 i Δ DLQI \geq 4	EASI-50	EASI-75	IGA 0/1
Tralokinumab + miejscowe kortykosteroidy	0,573	0,683	0,508	0,405
BSC + miejscowe kortykosteroidy	0,423	0,567	0,391	0,271

Tab. 5. Proporcje pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 3 i ECZTRA 7 po 16. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: wyniki niezależnie od zastosowania leczenia ratunkowego).

Leczenie	EASI-50 i Δ DLQI \geq 4	EASI-50	EASI-75	IGA 0/1
Tralokinumab + miejscowe kortykosteroidy	0,618	0,732	0,551	0,412
BSC + miejscowe kortykosteroidy	0,464	0,619	0,371	0,271

2.7.1.2 Odpowiedzi na leczenie w 52. tygodniu leczenia

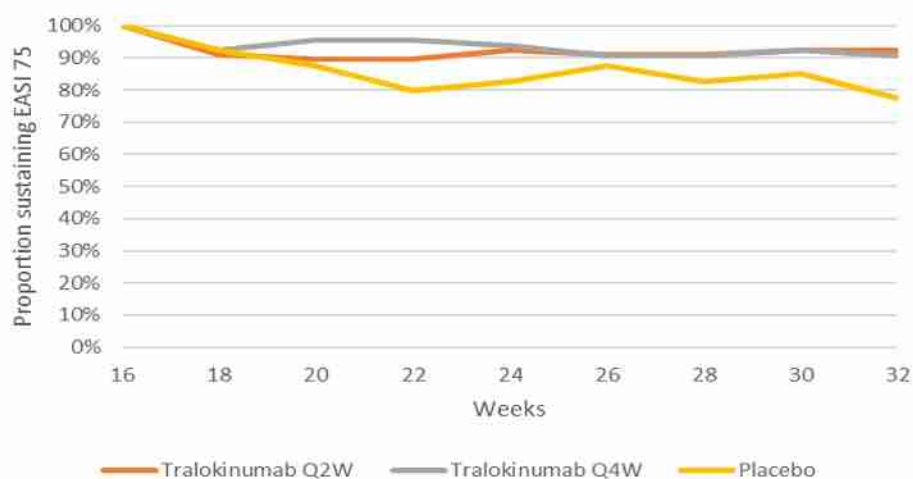
Kolejny moment oceny odpowiedzi na leczenie to 52. tydzień. Dane jednak informujące o prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie w 52. tygodniu pod warunkiem uzyskania

odpowiedzi w 16. tygodniu były częściowo ograniczone. Wynikało to z rozbieżności między kryteriami kontynuacji w modelu ekonomicznym a badaniami klinicznymi. Pacjenci w badaniu ECZTRA 3 zostali ponownie losowo przydzieleni do leczenia po 16. tygodniu i weszli do fazy leczenia podtrzymującego na podstawie osiągnięcia odpowiedzi wg kryterium EASI-75 lub IGA 0/1. Pacjenci, którzy osiągnęli EASI-50 i Δ DLQI \geq 4, ale nie osiągnęli EASI-75 lub IGA 0/1, nie przechodzili do fazy leczenia podtrzymującego. Z tego powodu w sc. podstawowym analizowano punkt końcowy EASI-75, a pozostałe punkty brano pod uwagę w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Badanie ECZTRA 7 z kolei trwało tylko 26 tygodni, dlatego nie było dostępnych danych dla 52 tyg. leczenia.

W modelu ekonomicznym (biorąc pod uwagę ocenę odpowiedzi po 32. tygodniu w badaniu ECZTRA 3 i 26. tyg. w badaniu ECZTRA 7) przyjęto założenie o utrzymywaniu się odpowiedzi do 52. tygodnia leczenia. Założenie to oparto na stabilnej proporcji pacjentów z odpowiedzią EASI-75 leczonych tralokinumabem, zarówno w dawce raz na 2 tyg., jak i w dawce raz na 4 tyg. (Ryc. 2).

Wyniki dla 52. tygodnia leczenia opierały się na danych wszystkich pacjentów, a nie tak jak to było w ocenie w 16. tygodniu, na danych z subpopulacji po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania. Dane dla 52. tygodnia przedstawiono w Tab. 6.

Ryc. 2. Utrzymujące się proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie (EASI-75) po 16 tyg. leczenia (ECZTRA 3).



Tab. 6. Założenia dot. proporcji pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 3 i ECZTRA 7 po 52. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: NRI).

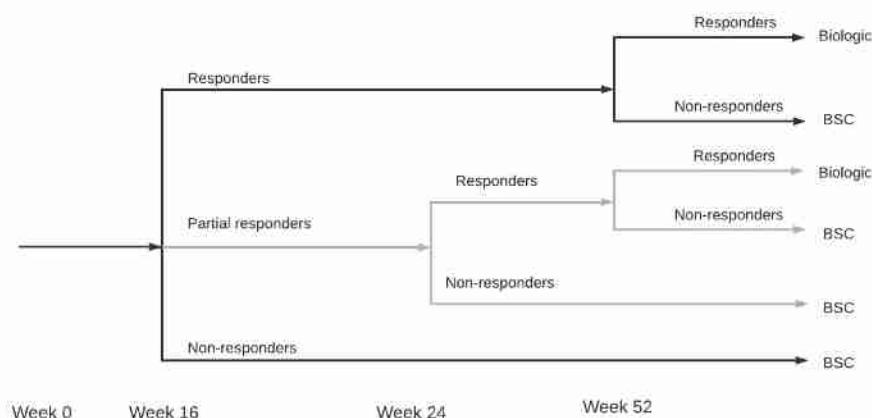
Leczenie	EASI-50 i Δ DLQI \geq 4	EASI-50	EASI-75	IGA 0/1
Tralokinumab Q2W + miejscowe kortykosteroidy	0,813	0,918	0,904	0,904
Tralokinumab Q4W + miejscowe kortykosteroidy	0,813*	0,918*	0,901	0,901
BSC + miejscowe kortykosteroidy	0,793	0,837	0,781	0,781

*Założenie o przyjęciu tych samych proporcji jak dla dawkowania Q2W, ponieważ wyniki te pochodziły z badania ECZTRA 7, a ono nie obejmowało dawkowania Q4W.

2.7.1.3 Wariant częściowej odpowiedzi na leczenie

W scenariuszu analizy wrażliwości analizowano również wariant częściowej odpowiedzi na leczenie (Ryc. 3). Pacjenci, którzy po 16. tygodniu leczenia uzyskali odpowiedź zgodnie z punktem końcowym EASI-50, ale nie uzyskali odpowiedzi zgodnie z punktem EASI-75, zostali ponownie oceniani w 24. tygodniu leczenia i do tego czasu leczenia tralokinumabem. Po 24. tygodniu pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodną z EASI-75 kontynuowali leczenie tralokinumabem do 52. tygodnia, a pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi przechodzili na leczenie BSC. Proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 24 tygodniu zamieszczono w Tab. 7. Dane zaczerpnięto z badania ECZTRA 7.

Ryc. 3. Schemat oceny odpowiedzi na leczenie w modelu ekonomicznym.



Tab. 7. Założenia o proporcji pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 7 po 16., 24. i 52. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: NRI).

Leczenie	16. tydzień leczenia		24. tydzień leczenia	52. tydzień leczenia
	EASI-50	EASI-75	EASI-75 wśród częściowo odpowiadających na leczenie	EASI-75*
Tralokinumab Q2W + miejscowe kortykosteroidy	0,683	0,495	0,500	0,904
Tralokinumab Q4W + miejscowe kortykosteroidy	n/a	n/a	n/a	0,901
BSC + miejscowe kortykosteroidy	0,567	0,375	n/a	0,781

*Wyniki jak dla populacji ogólnej.

2.7.2 Zakończenie leczenia

Pacjenci wchodzący do stanu podtrzymywania leczenia tralokinumabem mogą zakończyć leczenie z dwóch powodów. Po pierwsze w otwartym badaniu fazy przedłużonej ECZTEND odnotowano stałe roczne ryzyko zakończenia leczenia tralokinumabem. Wśród pacjentów, którzy w badaniu macierzystym osiągnęli punkt końcowy EASI-50 i Δ DLQI \geq 4, roczny współczynnik zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności wynosił 2,6%. Współczynnik ten był zbliżony, gdy stosowano inne definicje odpowiedzi na leczenie, dlatego współczynnik 2,6% przyjęto jako stały, niezależnie od wyboru punktu końcowego w modelu ekonomicznym. Po drugie założono, że część pacjentów straci korzyść ze stosowanego leczenia biologicznego i przejdzie na leczenie BSC. Odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerwali leczenie z powodu utraty odpowiedzi zaimplementowano uwzględniając dane z raportu NICE dla oceny dupilumabu (NICE TA534) i zamieszczono w Tab. 8.

Tab. 8. Skumulowany odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywali leczenie tralokinumabem z powodu braku odpowiedzi.

Rok	Odsetek pacjentów
1.	0%
2.	2%
3.	3%
4.	2%
5+	1%

2.7.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym uwzględniono występujące w badaniach zdarzenia niepożądane, nie miały one jednak wpływu na zmniejszenie użyteczności. Dane o częstotliwości zdarzeń pochodzą z badań klinicznych ECZTRA 3 i ECZTRA 7, z pierwszych 16 tygodni leczenia, a następnie obliczany jest roczny współczynnik ryzyka. W modelu uwzględniono takie zdarzenia niepożądane jak: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, opryszczka jamy ustnej, alergiczne zapalenie spojówek oraz zakaźne zapalenie spojówek. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab	BSC
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	0,114	0
Opryszczka jamy ustnej	0,043	0,060
Zakaźne zapalenie spojówek	0,177	0,052
Alergiczne zapalenie spojówek	0,094	0,060

2.7.4 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny

Urząd Statystyczny (GUS 2019). Zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19. Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3. Przyjęto założenie, że ani atopowe zapalenie skóry, ani jego leczenie nie miały wpływu na ogólną śmiertelność.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty tralokinumabu (Adtralza®)

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie tralokinumabu (Adtralza®) w trybie refundacji leku w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2022).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje opakowanie zbiorcze preparatu Adtralza®:

- 150 mg/ml (2 opak. x 2 ampułko-strzykawkki).

[REDACTED]

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka tralokinumabu dla dorosłych to dawka początkowa 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co dwa tygodnie drogą wstrzyknięcia podskórnego (ChPL Adtralza). Wstrzyknięcie może podać sobie sam pacjent, dlatego nie wliczono w tym przypadku kosztów podania.

W modelu uwzględniono również możliwość, w której część pacjentów po 16 tyg. leczenia może zmniejszyć częstotliwość podań dawki do dawkowania co 4 tygodnie. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W modelu założono dwie możliwości zakończenia leczenia tralokinumabem. Szczegółowo zostało to opisane w Rozdz. 2.7.2.

Tab. 10. Koszty tralokinumabu na podstawie informacji przekazanych przez wnioskodawcę.

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

2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL (BIA 2022). Uwzględniono koszt kwalifikacji do PL (jednorazowy koszt, Tab. 11) oraz ryczałt roczny za diagnostykę i monitorowanie w PL (Tab. 14).

Na podstawie harmonogramu monitorowania w zapisie proponowanego programu lekowego założono, że wizyty kontrolne będą odbywały się co 3 miesiące (konserwatywnie założono taki koszt od początku PL, pomimo że pierwsza wizyta wg PL będzie po 16 tyg.). Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 12. W Tab. 13 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

Tab. 11. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1k]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 12. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 31/2023/DGL [Zał. 1k]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 13. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL tralokinumabu.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/rok	4
Koszt porady w PL (Tab. 12)	108,16 zł
Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL tralokinumabu	432,64 zł

Biorąc pod uwagę, że tralokinumab byłby refundowany w ramach PL połączonego z obecnie istniejącym PL B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” oraz uwzględniając zapis proponowanego programu lekowego dla tralokinumabu założono, że wycena diagnostyki w nowym, połączonym PL będzie taka sama jak obecna wycena diagnostyki dla PL B.124. Koszt roczny za diagnostykę zestawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1l]).

Kod	Nazwa	Koszt roczny [zł]
5.08.08.000016 4	Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry	358,00

2.8.3 Koszty monitorowania poza PL

W ramach kosztów monitorowania poza PL uwzględniono wizyty ambulatoryjne połączone z diagnostyką (badania krwi), które dotyczą pacjentów nie odpowiadających na leczenie oraz leczonych w ramieniu BSC. Założono, że podobnie jak w PL, wizyty będą odbywały się co 3 miesiące.

Koszt obejmujący wizyty kontrolne oszacowano jako koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 15). Łączne koszty roczne podsumowano w Tab. 16.

Tab. 15. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

Tab. 16. Podsumowanie rocznego kosztu wizyt ambulatoryjnych w ramach monitorowania leczenia poza PL.

Kategoria	Wartość
Liczba porad /rok	4
Koszt porady (Tab. 15)	75,00 zł
Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w ramach monitorowania poza PL	300,00 zł

2.8.4 Koszty BSC

W oparciu o konstrukcję modelu ekonomicznego koszty BSC rozdzielono wg następujących kategorii:

- emolienty,
- miejscowe glikokortykosteroidy (mometazon 0,1% maść)

W modelu założono, że pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie biologiczne, będą zużywali o połowę mniej preparatów w ramach BSC, stąd koszt tej terapii będzie u nich o połowę mniejszy. Koszty uwzględniono sumarycznie dla jednego roku. Z uwagi na brak konkretnych wskazań w wytycznych na temat zalecanych produktów do kąpieli odstąpiono od szacowania tych kosztów w modelu.

2.8.4.1 Emolienty

Zgodnie z polskimi wytycznymi w ramach terapii emolientowej zaleca się stosowanie emolientów 2-3 razy dziennie w dawce 500 g/tydz. dla dorosłych. Rekomenduje się ponadto terapię przy użyciu emolientów plus, czyli wzbogaconych w dodatkowe aktywne substancje (Nowicki 2019). Koszt zastosowania emolientów oszacowano w oparciu o wybranych 5 z zalecanych preparatów na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych (PTCA 2022) oraz cen poszczególnych preparatów w aptece internetowej (gemini.pl).

Tab. 17. Roczny koszt zastosowania emolientów

Zalecenia	Średni koszt tygodniowy [zł] (Tab. 53)	Średni koszt roczny [zł] (Tab. 53)
500 g/tydz. (Nowicki 2019)	122,48 zł	6 369,13

2.8.4.2 Miejscowe glikokortykosteroidy

W ramach BSC uwzględniono zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów w postaci mometazonu maści (0,1%). Zużycie leku określono na podstawie danych z innych raportów (NICE TA534, AOTMiT 11/2022), a koszt na podstawie raportu refundacyjnego danych NFZ za 2022 rok. Oszacowanie kosztu rocznego przedstawiono w Aneksie 7.4.

Tab. 18. Roczny koszt zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów.

Lek	Średni zużycie tygodniowe [g]	Średni koszt za g (p. NFZ)	Średni koszt za g (p. wspólna)	Średni koszt roczny p. NFZ [zł]	Średni koszt roczny p. wspólna [zł]
Mometazon, 0,1% maść	112,04	0,19 zł	0,35 zł	1 092,38 zł	2 011,97 zł

2.8.5 Koszty leczenia zaostrzeń

Na podstawie uwzględnionych założeń z innych analiz (NICE TA534, AOTMiT 11/2022) przyjęto, że w ramach leczenia zaostrzeń będzie zastosowane leczenie w postaci bardzo silnych, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Do oceny kosztów leczenia zaostrzeń uwzględniono koszty zastosowania klobetazolu (0,05%) oraz takrolimusu (0,1%). Na podstawie analizy NICE dla leku dupilumab przyjęto zużycie poszczególnych leku w leczeniu zaostrzenia (Tab. 19). Koszty klobetazolu oszacowano na podstawie danych refundacyjnych (DGL 2022), natomiast koszty takrolimusu na podstawie średniej ceny w aptece internetowej (Protopic®, maść 30 g). Szczegółowe obliczenia zamieszczono w modelu ekonomicznym.

Tab. 19. Zużycie leków w leczeniu zaostrzeń choroby,

Lek	Całkowite zużycie w leczeniu zaostrzenia (g)
Klobetazol	200
Takrolimus	24,1 g

Tab. 20. Sumaryczny koszt leczenia zaostrzeń choroby.

Lek	Średni zużycie [g]	Średni koszt za g (p. NFZ)	Średni koszt za g (p. wspólna)	Średni koszt na zaostrzenie p. NFZ [zł]	Średni koszt na zaostrzenie p. wspólna [zł]
Klobetazol 0,05%	200	0,17 zł	0,40 zł	33,10 zł	80,19 zł
Takrolimus, 0,1% maść	24,1	0,00 zł	4,00 zł	0,00 zł	96,36 zł
Łącznie				33,10 zł	176,55 zł

2.8.6 Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane z badań ECZTRA 3 i ECZTRA 7, z pierwszych 16 tygodni leczenia (por. Rozdz. 2.7.3). Oszacowano częstotliwość oraz koszty: reakcji w miejscu wstrzyknięcia, opryszczki jamy ustnej, zakaźnego zapalenia spojówek oraz alergicznego zapalenia spojówek. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

2.8.6.1 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

W modelu założono, że reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie będzie wiązała się z dodatkowymi kosztami.

2.8.6.2 Opryszczka jamy ustnej

W modelu założono, że wystąpienie opryszczki jamy ustnej będzie wiązało się z odbyciem wizyty ambulatoryjnej (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Tab. 22) oraz leczeniem acyklovirem. Zgodnie z ChPL leku Hascovir leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki polega na podaniu acicloviru w dawce 1000 mg na dobę przez 5 dni (ChPL Hascovir). Szczegółowe oszacowanie kosztu leczenia opryszczki jamy ustnej przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Oszacowanie kosztu leczenia opryszczki jamy ustnej.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczenia (NFZ) [zł]	Koszty świadczenia (Wspólna) [zł]
Wizyta ambulatoryjna (W11, Tab. 22)		44,00 zł
Acyklovir	5,15 zł	11,01 zł
Łącznie [zł]	49,15 zł	55,01 zł

Tab. 22. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

2.8.6.3 Zakaźne zapalenie spojówek

W modelu założono, że leczenie zakaźnego zapalenia spojówek będzie tożsame z kosztem leczenia zakażenia wirusem opryszczki (por. Rozdz. 2.8.6.2).

2.8.6.4 Alergiczne zapalenie spojówek

W modelu założono, że alergiczne zapalenie spojówek będzie się wiązało z wizytą ambulatoryjną (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Tab. 22) oraz leczeniem w postaci kropeł do oczu (uwzględniono preparaty zawierające ketotifen lub ektoinę, koszt oszacowany w modelu ekonomicznym).

Tab. 23. Podsumowanie kosztu leczenia alergicznego zapalenia spojówek.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczenia (NFZ) [zł]	Koszty świadczenia (Wspólna) [zł]
Wizyta ambulatoryjna (W11, Tab. 22)		44,00 zł
Krople do oczu	0,00 zł	29,44 zł
Łącznie [zł]	44,00 zł	73,44 zł

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności bazowe oraz użyteczności wynikające z odpowiedzi na leczenie biologiczne (tralokinumabem) lub BSC. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) zaczerpnięto z badania ECZTRA 3 oraz ECZTRA 7, w których pomiarów z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L dokonano na początku badania oraz po 16 tygodniach leczenia. Wyniki te zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm *value set*. W modelu ekonomicznym zastosowano model regresji, którym oceniono stopień w jakim odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu wpłynęła na zmianę oceny jakości życia względem pomiaru bazowego. Zgodnie z algorytmem zmiana wyniku oceny jakości życia (EQ-5D) od wartości bazowej do oceny po 16. tygodniach leczenia była modelowana jako funkcja uzyskania odpowiedzi klinicznej (zdefiniowanej przez wybrany punkt końcowy: EASI-50 i $\Delta DLQI \geq 4$, EASI-50, EASI-75 lub IGA 0/1), wieku, płci oraz zmiany w najniższej ocenie świądu. Współzmiennie te zostały wybrane analogicznie jak we wniosku refundacyjnym do agencji NICE dla dupilumabu (NICE TA534). Następnie dla danych z subpopulacji po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania przy zastosowaniu podejścia do oceny uwzględniającego zastosowanie leczenia ratunkowego (ECZTRA 7) zaimplementowano model efektów mieszanych. Oszacowane współczynniki parametrów z modelu dla oceny odpowiedzi zgodnie z punktem końcowym EASI-75 zamieszczono w [REDACTED].

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

W modelu ekonomicznym założono, że pacjenci uzyskają korzyść w zakresie polepszenia użyteczności stanu zdrowia w stosunku do wartości bazowej (██████████) wynikającą z uzyskania odpowiedzi na leczenie. Są zatem cztery grupy pacjentów, dla których przy pomocy modelu efektów mieszanych, oszacowano użyteczności stanu zdrowia:

- pacjenci po leczeniu tralokinumabem odpowiadający na leczenie,
- pacjenci po leczeniu tralokinumabem nieodpowiadający na leczenie,
- pacjenci po leczeniu w ramach BSC odpowiadający na leczenie,
- pacjenci po leczeniu w ramach BSC nieodpowiadający na leczenie.

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

*Założono, że będzie taka sama jak dla populacji ogólnej badania.

██████████ W tabeli zestawiono wyniki dla oceny odpowiedzi zgodnej z wszystkimi branymi pod uwagę w modelu punktami końcowymi. Pacjenci stosujący tralokinumab, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, otrzymują odpowiednią wartość użyteczności stanu zdrowia, która utrzymywana jest dopóki nie utracą oni odpowiedzi na leczenie, nie przerwą leczenia lub nie umrą. Zakłada się ponadto, że w okresie indukcji leczenia pacjenci leczeni tralokinumabem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie i następnie przeszli na leczenie BSC, nadal utrzymują pewne korzyści z leczenia biologicznego pomimo braku odpowiedzi. Przyjęto, że otrzymują oni średnią wartość użyteczności (średnia z wyniku użyteczności dla braku odpowiedzi na leczenie tralokinumabem i braku odpowiedzi na leczenie BSC). Po okresie indukcji jednak, pacjenci Ci uzyskują wartość użyteczności jak dla braku odpowiedzi na leczenie BSC. W pierwszym roku leczenia pacjenci otrzymujący BSC uzyskują użyteczności odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie w zależności od wyniku odpowiedzi.

██████████	██████████		██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, gdzie założono możliwość uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, Ci pacjenci, którzy osiągnęli EASI-50, ale nie osiągnęli EASI-75 otrzymują odpowiednią dla tego stanu wartość użyteczności (██████). Jeśli nie odpowiedzą ostatecznie na leczenie lub stracą odpowiedź, otrzymają wartość użyteczności jak dla braku odpowiedzi na leczenie BSC.



████████████████████	████████████████████	████████████████████
██████	██████	██████
██████	██████	██████
██████	██████	██████

W modelu ekonomicznym założono, że po wejściu w okres leczenia podtrzymującego część pacjentów na leczeniu BSC i leczeniu tralokinumabem traci korzyść z leczenia w wyniku zaprzestania przebywania w warunkach badania. Przyjęto, że odsetek ten jest znacznie wyższy dla pacjentów w ramieniu BSC, przy czym zakłada się, że wszyscy pacjenci utracą poprawę jakości życia do 5. roku leczenia podtrzymującego. Uzasadnienie takiego założenia bazuje na kryteriach włączenia do badań klinicznych, w których, aby zakwalifikować się do leczenia biologicznego, pacjent musiał wykazać niewystarczającą odpowiedź na leczenie BSC. Stąd oczekuje się, że pacjenci ci powrócą do swojej wyjściowej oceny jakości życia. W Tab. 28 pokazano zmieniające się w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia podtrzymującego odsetki pacjentów, którzy utracili korzyści z leczenia. Utrata korzyści z leczenia jest również modelowana dla pacjentów leczonych tralokinumabem, ale w wolniejszym tempie. Zakłada się, że pacjenci którzy tracą odpowiedź kończą leczenia i przechodzą do ramienia BSC (por. Tab. 8).

Tab. 28. Skumulowany odsetek pacjentów na leczeniu BSC, którzy utracili korzyść z leczenia w kolejnych latach leczenia podtrzymującego.

Rok	Odsetek pacjentów (BSC)
1.	0%
2.	25%
3.	50%
4.	75%
5+	100%

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 29).

Tab. 29. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa	NFZ, wspólna	
Horyzont analizy	Dożywotni	
Długość cyklu w modelu	Rok (w części Modelu Markova)	
Charakterystyka populacji		
[Redacted]		
Średni wiek (lata)		38,3 lata
Proporcja mężczyzn (%)		57%
Parametry kliniczne		
Proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 16 tyg. leczenia (EASI-75)	Tralokinumab	0,508
	BSC	0,391
Proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg. leczenia (EASI-75)	Tralokinumab Q2W	0,904
	Tralokinumab Q4W	0,901
	BSC	0,781
Roczny współczynnik zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności		2,6%
Odsetki pacjentów, którzy przerywali leczenie podtrzymujące tralokinumabem z powodu braku odpowiedzi		Tab. 8
Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych		Tab. 9
Ryzyko zgonu		Aneks 7.3
Parametry kosztowe		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty kwalifikacji do PL		338,00 zł (Tab. 11)
Koszt porady ambulatoryjnej w PL		108,16 zł (Tab. 12)
Liczba porad w PL (na rok)		4 (Tab. 13)
Ryczałt roczny za diagnostykę w PL		358,00 zł (Tab. 14)
Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia		75,00 zł (Tab. 15)
Liczba wizyt po zakończeniu leczenia (na rok)		4 (Tab. 16)
Roczny koszt zastosowania emolientów (BSC)		6 369,13 zł (Tab. 17)
Roczny koszt zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów (BSC)	p. NFZ	1 092,38 zł (Tab. 18)
	p. Wspólna	2 011,97 zł (Tab. 18)
Koszty leczenia zaostrzeń	p. NFZ	33,10 zł (Tab. 20)

Parametr		Założenie/Wartość
	p. Wspólna	176,55 zł (Tab. 20)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Opryszczka jamy ustnej	p. NFZ	49,15 zł (Tab. 21)
	p. Wspólna	55,01 zł (Tab. 21)
Zakaźne zapalenie spojówek	p. NFZ	49,15 zł (Tab. 21)
	p. Wspólna	55,01 zł (Tab. 21)
Alergiczne zapalenie spojówek	p. NFZ	44,00 zł (Tab. 23)
	p. Wspólna	73,44 zł (Tab. 23)
Użyteczności		
██████████		██████████
██		
██████████	██████████	██████
	██████████	██████
██████████	██████████	██████
	██████████	██████
Odsetek pacjentów na leczeniu BSC, którzy utracili korzyść z leczenia		Tab. 28

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB, art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) obecnie średni trzyletni PKB wynosi 58 642 zł (GUS 2022). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 175 926 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości




Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Określone scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 30).

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. W analizie wykorzystano wyniki analizy CODA oraz rozkłady beta, gamma i normalny, zgodnie z konwencją stosowaną w analizach ekonomicznych. Opis rozkładów przypisanych do poszczególnych parametrów zamieszczono w Tab. 31, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „PSA_Results” modelu ekonomicznego.

Tab. 30. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Częściowa odpowiedź na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Uwzględnienie wariantu uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie: EASI-50 (częściowa) i EASI-75 (pełna)	Uwzględnienie w ramach odpowiedzi na leczenie wariantu z częściową odpowiedzią wg kryterium EASI
Podejście do oceny odpowiedzi	Metoda imputacji braku odpowiedzi (NRI), w której pacjentów, którzy przed 16 tyg. otrzymali leczenie ratunkowe, traktowano jako nieodpowiadających na leczenie	Analiza wyników niezależnych od zastosowania terapii ratunkowej	Sprawdzenie efektywności kosztowej w zależności od wyboru oceny parametrów klinicznych
(EASI-50 i Δ DLQI \geq 4) Definicja odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-50 i Δ DLQI \geq 4	Uwzględnienie pozostałych punktów końcowych z badań klinicznych stanowiących definicję odpowiedzi na leczenie
(EASI-50) Definicja odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-50	
(IGA 0/1) Definicja odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Definicja odpowiedzi na leczenie: IGA 0/1	

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
			
Koszt diagnostyki w PL MIN	Roczny ryczałt za diagnostykę w PL: 358,00 zł	Roczny ryczałt za diagnostykę w PL: 322,20 zł	Uwzględnienie niepewności oszacowania rocznego kosztu za diagnostykę w PL
Koszt diagnostyki w PL MAX	Roczny ryczałt za diagnostykę w PL: 358,00 zł	Roczny ryczałt za diagnostykę w PL: 393,80 zł	

Tab. 31. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie	CODA
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	CODA
Koszty zdarzeń niepożądanych	Gamma
Bazowa użyteczność	Beta
Użyteczności z modelu regresji	Rozkład normalny
Koszty jednostkowe	Gamma
Zużycie zasobów	Beta

CODA: Convergence Diagnostics and Output Analysis

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5% (AOTMiT 2016).

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

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

2.15.2 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dla tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry zawierającą wyniki porównania z placebo (Atlas 2021). Opis metodyki analizy zestawiono w Tab. 32.

Analiza Atlas 2021 to raport przygotowany przez *Institute for Clinical and Economic Review*, w którym porównywano efektywność kosztową dupilumabu i nowych terapii biologicznych rejestrowanych w kolejnych latach, w tym m.in. tralokinumabu. Zastosowanie tralokinumabu pozwalało w modelu uzyskać o 0,31 QALY więcej w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca). Terapia tralokinumabem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (o ok. 194 189 zł) w porównaniu z placebo. Uzyskano wówczas parametr ICUR wynoszący 629 777 zł/QALY w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca). Zestawienie wyników zamieszczono w Tab. 33.

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie jego budowania i implementacji.

Tab. 32. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Atlas 2021	USA	New England CEPAC Comparative Effectiveness Public Advisory Council	Model Markova ze stanami zdrowia bazującymi na odpowiedziach na leczenie	placebo i dupilumab	5-letni	3,0% (dla kosztów i wyników klinicznych)

Tab. 33. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	QALY			Różnica w kosztach (zł*)	ICUR (zł*/QALY)
		Adtralza®	Placebo	Różnica		
Atlas 2021	Płatnika	3,29	placebo: 2,98	0,31	\$ 39 900 (194 189 PLN)	\$ 129 400 (629 777 zł/QALY)

* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,8669 zł) w dniu 25.10.2022 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/>;

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

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

Wyniki analizy progowej przedstawiono w Tab. 38.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: dyskontowanie, horyzont analizy oraz odsetek pacjentów przechodzących na dawkowanie Q4W po 16. tygodniach leczenia. Należy jednak zaznaczyć, że wpływ ten nie jest znaczący; wszystkie scenariusze bowiem nie przekraczają 10% różnicy w wynikach ICUR. Podobnie z wyborem punktu końcowego związanego z definicją odpowiedzi na leczenie; nie ma on zasadniczego wpływu na wyniki analizy. Pozostałe scenariusze miały tylko nieznaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR.



Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w [redacted].

[Redacted header text]

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

[Redacted header text]

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

[Redacted]

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

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

[Redacted text]

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

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Large redacted area]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest wybór jednego (EASI-75) z kilku punktów końcowych wskazujących na wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach ECZTRA 3 oraz ECZTRA 7. Punkt końcowy EASI-75 był jako jedyny pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach klinicznych. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przetestowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości, jednak zmiana tych założeń nie zmieniła końcowych wniosków z analizy.

Ograniczeniem analizy jest również brak jednoznacznych danych wskazujących na odsetek pacjentów, którzy po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie ograniczą dawkowanie leku Adtralza® z co dwa tygodnie na co cztery tygodnie. [REDACTED]

Innym ograniczeniem może być również oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w PL B.124 po wprowadzeniu w nim zmian dotyczących refundacji substancji czynnych, w tym tralokinumabu. W scenariuszu podstawowym przyjęto oceną wycenę ryczałtu rocznego za diagnostykę, jednak w ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty uwzględniające niepewność wielkości tego kosztu (+/- 10%).

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano kohortowy, dwustopniowy model, którego pierwszy trzon (trzon indukcji leczenia) stanowiło drzewo decyzyjne (horyzont czasowy jednego roku), zaś drugi trzon (podtrzymywanie leczenia) był modelem Markova z cyklami długości jednego roku i z zaimplementowaną korektą połowy cyklu. Efektywność kosztową tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) [REDACTED]

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Koszty po stronie pacjenta obejmowały przede wszystkim koszty leków stosowanych w ramach BSC, a nie refundowanych przez płatnika.

Populację docelową analizy ekonomicznej stanowią dorośli pacjenci z atopowym zapaleniem skóry (AZS) [REDACTED]

Parametry kliniczne w modelu, tj. parametry służące do określenia prawdopodobieństwa przejść między określonymi stanami zdrowia (odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi) zostały ocenione na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu i dostarczonej przez wnioskodawcę. Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią oceniono w badaniach ECZTRA 3 i ECZTRA 7. Badania ECZTRA 3 i ECZTRA 7 obejmowały dorosłych pacjentów [REDACTED]

[REDACTED] W modelu ekonomicznym zaimplementowano wyniki odpowiedzi na leczenie w 16. i 52. tyg. terapii. Uwzględniono również odsetek pacjentów przerywających każdego roku leczenie z powodu braku odpowiedzi. Parametry modelu określały również najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, a także populacyjne ryzyko zgonu w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. W ramach oszacowania kosztów leków uwzględniono odsetek pacjentów zmieniających dawkowanie z Q2W na Q4W. Ze względu na niepewność tego parametru został on uwzględniony w ramach scenariusza analizy wrażliwości. W modelu

ponadto uwzględniono koszty monitorowania leczenia w ramach PL oraz poza nim. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL zaadresowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Dla kosztów najlepszej dostępnej terapii (BSC) brano pod uwagę koszty zastosowania emolientów oraz miejscowych glikokortykosteroidów. W analizie uwzględniono również częstość występowania zaostrzeń i związane z nimi koszty leczenia w postaci stosowania silnych glikokortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Dodatkowo oszacowano także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności bazowe oraz użyteczności wynikające z odpowiedzi na leczenie biologiczne (tralokinumabem) lub BSC. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zaczerpnięto z badania ECZTRA 3 oraz ECZTRA 7, w których pomiarów z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L dokonano na początku badania oraz po 16 tygodniach leczenia. Wyniki te zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm *value set*. W modelu ekonomicznym zastosowano model regresji, którym oceniono stopień w jakim odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu wpłynęła na zmianę oceny jakości życia względem pomiaru bazowego. Dodatkowo w analizie uwzględniono również odsetek pacjentów, którzy po wejściu w okres leczenia podtrzymującego traci korzyść z leczenia w wyniku zaprzestania przebywania w warunkach badania.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania tralokinumabu w populacji pacjentów z umiarkowanym AZS. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dla tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry zawierającą wyniki porównania z placebo (Atlas 2021). Analiza Atlas 2021 to raport przygotowany przez *Institute for Clinical and Economic Review*, w którym porównywano efektywność kosztową dupilumabu i nowych terapii biologicznych rejestrowanych w kolejnych latach, w tym m.in. tralokinumabu. Zastosowanie tralokinumabu pozwalało w modelu uzyskać o 0,31 QALY więcej w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca). Terapia tralokinumabem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (o ok. 194 189 zł) w porównaniu z placebo. Uzyskano wówczas parametr ICUR wynoszący 629 777 zł/QALY w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca).



[Redacted text block]

6 Wnioski

[Redacted content]

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania tralokinumabu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 5.09.2022 (aktualizacja 3.04.2023 r.);
- Embase (embase.com): 5.09.2022 (aktualizacja 3.04.2023 r.).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://legemiddelverket.no/>

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwóch badaczy (■■■■■■■■■■), a następnie sprawdzona przez trzeciego (■■■■■■■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 46, Tab. 47). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (■■■■■■■■■■). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 8).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
------------------------	---------------------

<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z AZS [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<i>Rodzaj interwencji:</i>	tralokinumab
<i>Komparator</i>	BSC, placebo
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 5.09.2022 (aktualizacja na dzień 3.04.2023 r.).

1	"tralokinumab"[Supplementary Concept]	64
2	"tralokinumab"[Text Word]	136
3	"Adtralza"[Text Word]	3
4	"Adbry" [Text Word]	3
5	"CAT-354" [Text Word]	12
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	143
7	„Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	3 077
8	„Quality of Life"[Mesh]	248 397
9	„Value of Life"[Mesh]	5 793
10	„Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	15 032
11	„Models, Economic"[Mesh]	16 136
12	„Markov Chains"[Mesh]	15 776
13	„Monte Carlo Method"[Mesh]	31 523
14	„Decision Trees"[Mesh]	12 007
15	economic*[Text Word]	763 947
16	cost*[Text Word]	837 533
17	costing*[Text Word]	6 159
18	costly[Text Word]	42 711
19	costed[Text Word]	463
20	price*[Text Word]	45 416
21	pricing*[Text Word]	6 798
22	pharmacoeconomic*[Text Word]	4 818
23	„quality of life"[Text Word]	403 261
24	qol*[Text Word]	48 561
25	hrqol*[Text Word]	21 943
26	„Quality adjusted life year*"[Text Word]	22 413
27	qaly*[Text Word]	13 357
28	cba[Text Word]	27 699

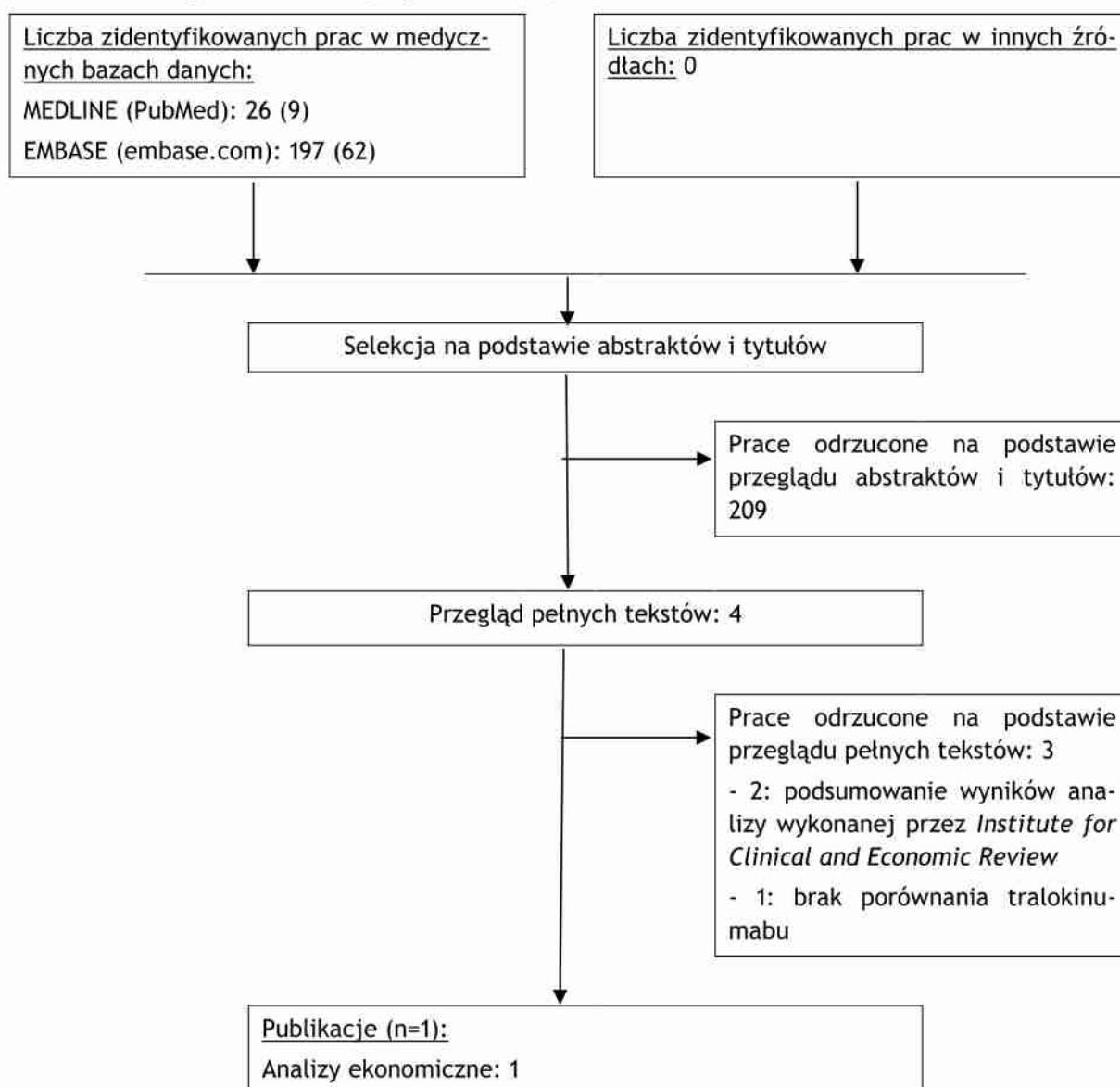
29	cea[Text Word]	25 868
30	cua[Text Word]	1 627
31	utilit*[Text Word]	250 367
32	markov*[Text Word]	34 267
33	„monte carlo”[Text Word]	65 479
34	„decision tree”[Text Word]	10 796
35	„decision model”[Text Word]	2 130
36	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	2 067 839
37	#6 and #36	26
38	#6 and #36 Filters: from 2022 - 2023 (Aktualizacja)	9

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 05.09.2022 (aktualizacja na dzień 3.04.2023 r.).

1	'tralokinumab'/exp AND [embase]/lim	659
2	'tralokinumab' AND [embase]/lim	676
3	'adtralza'/exp AND [embase]/lim	659
4	'adtralza' AND [embase]/lim	4
5	'adbry' AND [embase]/lim	3
6	'cat-354' AND [embase]/lim	119
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	725
8	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	752 827
9	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	625 560
10	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	278
11	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	30 541
12	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	17 169
13	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	307 317
14	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	766 762
15	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	51 216
16	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 534
17	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	68 819
18	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 914
19	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	443 408
20	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	31 058
21	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	31 264
22	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	22 459
23	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	12 207
24	cea:ab,ti AND [embase]/lim	34 394
25	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 364

26	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	68
27	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	27 163
28	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	39 116
29	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	174 662
30	#8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2 187 888
31	#7 AND #30	197
32	#31 AND (2022:py OR 2023:py) (Aktualizacja)	62

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych tralokinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Wyniki przeglądu opisano w rozdziale 2.15.2 i rozdziale 5. Listy badań włączonych i odrzuconych zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 48. Włączone analizy ekonomiczne.

Publikacja	Przypis
Atlas 2021	Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, July 9, 2021. https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline [dostęp: 24.10.2022].

Tab. 49 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Agboola F, Atlas SJ, Brouwer E, Carlson JJ, Hansen RN, Herron-Smith S, Nhan E, Rind DM, Pearson SD. JAK inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis: effectiveness and value. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2022 Jan;28(1):108-114.	Podsumowanie wyników analizy wykonanej przez <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
Begolka WS, Butler L, Guadalupe M. The ICER review is in: hope amidst uncertainty. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2022 Jan;28(1):115-118.	Podsumowanie wyników analizy wykonanej przez <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
Heinz KC, Willems D, Hiligsmann M. Economic evaluation of a JAK inhibitor compared to a monoclonal antibody for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a UK perspective. <i>J Med Econ.</i> 2022 Jan-Dec;25(1):491-502.	Brak porównania tralokinumabu

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 06.09.2022 (aktualizacja 3.04.2023 r.);

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 50). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 9).

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

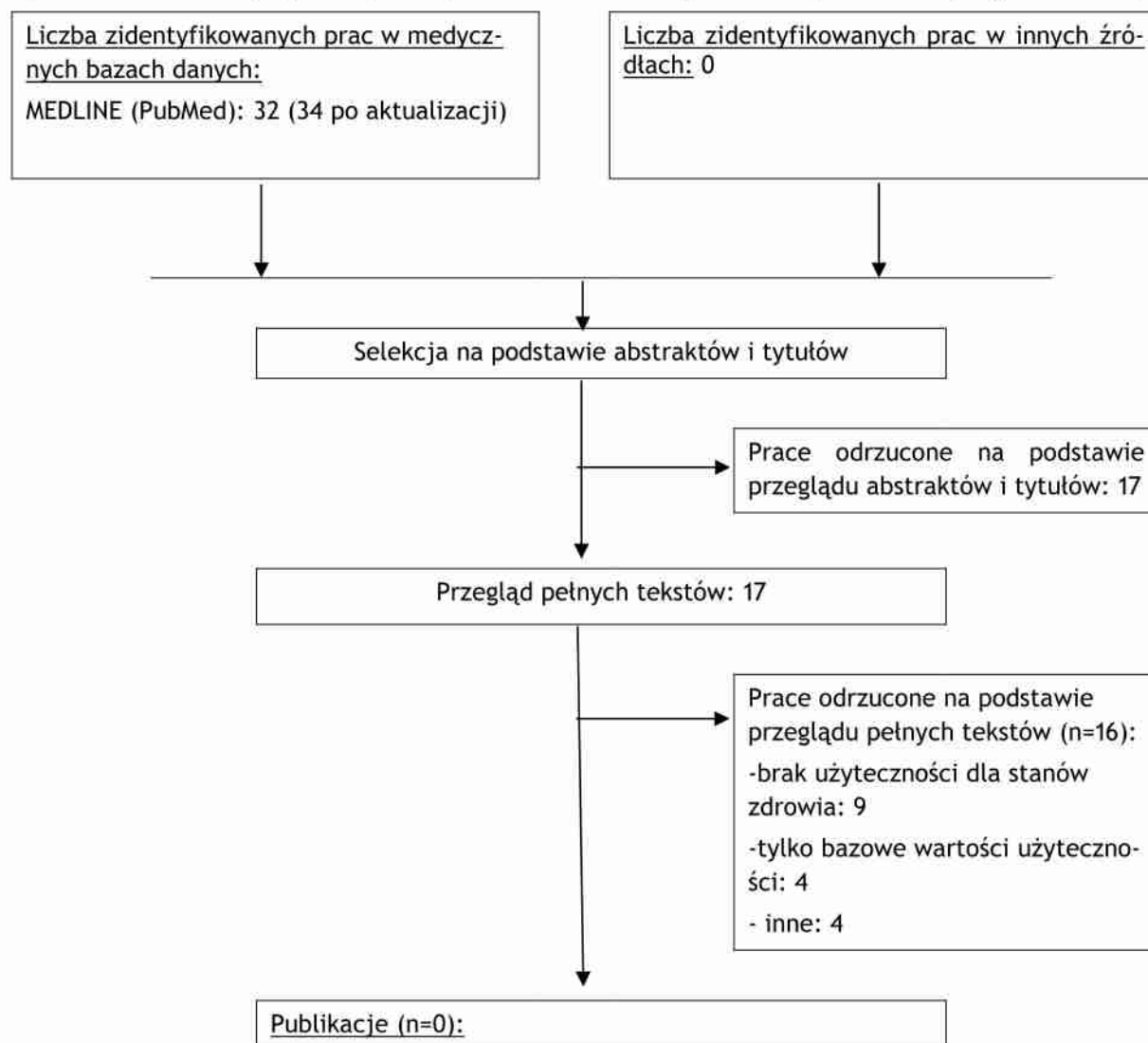
<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	pacjenci z atopowym zapaleniem skóry
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 51.

Tab. 50. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 6.09.2022 (aktualizacja na dzień 3.04.2023 r.).

#1	atopic dermatitis[Text Word]	32 939
#2	EQ 5D[Text Word]	11 144
#3	#1 AND #2	32
#4	#1 AND #2 Filters: from 2022 - 2023 (Aktualizacja)	11

Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 51. Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F. Higher self-reported severity of atopic dermatitis in adults is associated with poorer self-reported health-related quality of life in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. <i>Br J Dermatol.</i> 2020 May;182(5):1176-1183.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Wollenberg A, Kataoka Y, Remitz A, Beissert S, Mastey V, Ardeleanu M, Chen Z, Gadkari A, Chao J. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2020 Sep;31(6):606-614.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Hsieh BJ, Shen D, Hsu CJ, Chan TC, Cho YT, Tang CH, Chu CY. The impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Taiwan. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2022 Jan;121(1 Pt 2):269-277.	Tylko bazowe wartości użyteczności.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Kleyn CE, Barbarot S, Reed C, Losi S, von Arx LB, Robert C, Anderson P, Grond S, Costanzo A. Burden of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults from France, Italy, and the UK: Patient-Reported Outcomes and Treatment Patterns. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2022 Aug;12(8):1947-1965.	Tylko bazowe wartości użyteczności.
Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Szabó Á, Borza J, Bodai K, Pónyai G, Szegedi A, Sárdy M, Rencz F. General and Skin-Specific Health-Related Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis Before and During the COVID-19 Pandemic. <i>Dermatitis</i> . 2022 Jun 8.	Brak rozróżnienia użyteczności pod kątem nasilenia choroby.
Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Bató A, Gergely LH, Kovács A, Beretzky Z, Sárdy M, Szegedi A, Rencz F. Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L descriptive systems and utilities in atopic dermatitis. <i>Eur J Health Econ</i> . 2022 Apr 12.	Tylko bazowe wartości użyteczności.
Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2014 Jun;28(6):719-26.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Lundin S, Bergström A, Wahlgren CF, Johansson EK, Andersson N, Ballardini N, Jonsson M, Melén E, Kull I. Living with Atopic Dermatitis as a Young Adult in Relation to Health-related Quality of Life and Healthcare Contacts: A Population-based Study. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2022 May 4;102:adv00702.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Marron SE, Tomas-Aragones L, Moncin-Torres CA, Gomez-Barraera M, Aranibar FJG. Patient Reported Outcome Measure in Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab: 52-Weeks Results. <i>Life (Basel)</i> . 2021 Jun 25;11(7):617.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Nguyen SH, Nguyen LH, Vu GT, Nguyen CT, Le THT, Tran BX, Latkin CA, Ho CSH, Ho RCM. Health-Related Quality of Life Impairment among Patients with Different Skin Diseases in Vietnam: A Cross-Sectional Study. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2019 Jan 23;16(3):305.	Tylko bazowe wartości użyteczności.
Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ. Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study. <i>Br J Dermatol</i> . 2009 Dec;161(6):1335-40.	Zmiana użyteczności nie związana z leczeniem dupilumabem lub tralokinumabem.
Song HJ, Park H, Park SY, Lee EK, Ha SY, Park SY, Bae EJ, Ku H. Estimation of Health Utilities Based on the Response to Treatment in Atopic Dermatitis: a Population-based Study. <i>Clin Ther</i> . 2019 Apr;41(4):700-713.	Brak rozróżnienia użyteczności pod kątem nasilenia choroby.
van Gils RF, Bosmans JE, Boot CR, Rustemeyer T, van Mechelen W, van der Valk PG, Anema JR. Economic evaluation of an integrated care programme for patients with hand dermatitis. <i>Contact Dermatitis</i> . 2013 Sep;69(3):144-52.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Vilsbøll AW, Kragh N, Hahn-Pedersen J, Jensen CE. Mapping Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores to EQ-5D utility scores using data of patients with atopic dermatitis from the National Health and Wellness Study. <i>Qual Life Res</i> . 2020 Sep;29(9):2529-2539.	Mapowanie wyników innego kwestionariusza do EQ-5D.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Yoo J, Koo HYR, Han K, Lee YB. Impairment of Quality of Life and Mental Health Status in Adult-Onset Atopic Dermatitis. <i>Ann Dermatol</i> . 2022 Aug;34(4):278-286.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Yosipovitch G, de Bruin-Weller M, Armstrong A, Wu JJ, Herranz P, Thaçi D, Delevry D, Bagousse GB, Zhang R, Shumel B, Rossi AB, Chao J. Dupilumab Treatment Provides Sustained Improvements Over 2 Years in Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2021 Dec;11(6):2147-2157.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
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. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2017 Jun;7(2):243-248.	Brak użyteczności dla wszystkich dostępnych w modelu stanów zdrowia (brak danych dla nieodpowiadających na leczenie, brak danych dla placebo).

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (Tab. 52). Ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19, zdecydowano się zastosować dane z 2019 r.

Tab. 52. Tablice trwania życia (GUS 2019).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366	51	0,00701	0,00264
1	0,00027	0,00021	52	0,00768	0,00288
2	0,00018	0,00014	53	0,00840	0,00317
3	0,00012	0,00010	54	0,00921	0,00350
4	0,00010	0,00008	55	0,01013	0,00389
5	0,00009	0,00008	56	0,01117	0,00434
6	0,00009	0,00008	57	0,01231	0,00485
7	0,00009	0,00009	58	0,01353	0,00543
8	0,00009	0,00009	59	0,01480	0,00606
9	0,00009	0,00009	60	0,01613	0,00672
10	0,00009	0,00009	61	0,01754	0,00739
11	0,00010	0,00009	62	0,01907	0,00808
12	0,00011	0,00009	63	0,02075	0,00880
13	0,00013	0,00011	64	0,02255	0,00958
14	0,00018	0,00013	65	0,02441	0,01044
15	0,00025	0,00015	66	0,02625	0,01137
16	0,00035	0,00018	67	0,02804	0,01239
17	0,00047	0,00021	68	0,02978	0,01349
18	0,00060	0,00023	69	0,03155	0,01469
19	0,00070	0,00024	70	0,03342	0,01603
20	0,00077	0,00023	71	0,03548	0,01752
21	0,00082	0,00023	72	0,03778	0,01921
22	0,00086	0,00023	73	0,04029	0,02105
23	0,00090	0,00023	74	0,04313	0,02312
24	0,00095	0,00024	75	0,04629	0,02537
25	0,00100	0,00025	76	0,04980	0,02776
26	0,00104	0,00025	77	0,05371	0,03037
27	0,00109	0,00026	78	0,05813	0,03338
28	0,00115	0,00028	79	0,06331	0,03710
29	0,00123	0,00030	80	0,06946	0,04186
30	0,00132	0,00032	81	0,07674	0,04794
31	0,00142	0,00035	82	0,08541	0,05564
32	0,00152	0,00038	83	0,09506	0,06463
33	0,00161	0,00041	84	0,10515	0,07441
34	0,00170	0,00045	85	0,11528	0,08453

35	0,00179	0,00050	86	0,12517	0,09471
36	0,00189	0,00055	87	0,13501	0,10497
37	0,00201	0,00060	88	0,14521	0,11563
38	0,00214	0,00066	89	0,15624	0,12711
39	0,00229	0,00073	90	0,16838	0,13962
40	0,00247	0,00080	91	0,18217	0,15386
41	0,00268	0,00089	92	0,19681	0,16907
42	0,00293	0,00100	93	0,21230	0,18528
43	0,00321	0,00113	94	0,22864	0,20247
44	0,00353	0,00127	95	0,24582	0,22065
45	0,00389	0,00144	96	0,26384	0,23979
46	0,00430	0,00161	97	0,28267	0,25988
47	0,00475	0,00180	98	0,30229	0,28088
48	0,00526	0,00200	99	0,32267	0,30276
49	0,00581	0,00220	100	0,34377	0,32546
50	0,00639	0,00241	-		

7.4 Koszty substancji czynnych w ramach BSC

Tab. 53. Koszty emolientów.

Nazwa	Koszt opakowania [zł]	Koszt zużycia tygodniowego (500g)*	Koszt roczny [zł]
XeraCalm A.D, Balsam uzupełniający lipidy, 200ml	45,29	113,23	5 887,70
XeraCalm A.D. Krem uzupełniający lipidy, 200ml	58,79	146,98	7 642,70
Allergoff atopy, Powlekająco barierowy krem do ciała, 75 ml	26,89	179,27	9 321,87
Oillan med+, Balsam intensywnie natłuszczający, 200 ml	19,19	47,98	2 494,70
Mustela Stelatopia, balsam emolient od urodzenia, 200 ml + krem emolient, 200 ml gratis	49,99	124,98	6 498,70
Średni koszt roczny [zł]			6 369,13

*Przyjęto uproszczone założenie o gęstości: 1 g = 1 ml.

Tab. 54. Oszacowanie kosztu za g mometazonu 0,1% maść (Obwieszczenie MZ, DGL 2022).

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Liczba mg w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji sty-gru 2022	Udział w refundacji [%]	Średni koszt za g p. NFZ [zł]	Średni koszt za g p. wspólna [zł]
Elitasone, maść, 1 mg/g	50 g	50	216 003,70 zł	8%	0,19 zł	0,33 zł
Momecutan, maść, 1 mg/g	100 g	100	1 574 996,97 zł	31%	0,19 zł	0,32 zł
Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	100 ml	100	237 593,51 zł	5%	0,16 zł	0,29 zł
Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	50	662 984,10 zł	24%	0,20 zł	0,40 zł
Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	50	565 537,61 zł	22%	0,19 zł	0,34 zł
Momecutan, roztwór na skórę, 1 mg/g	50 ml	50	216 232,89 zł	9%	0,17 zł	0,32 zł
Średni koszt za g [zł]					0,19 zł	0,35 zł

Tab. 55. Oszacowanie kosztu za g klobetazolu (Obwieszczenie MZ, DGL 2022).

Nazwa i postać	Zawartość opakowania	Kwota refundacji sty-gru 2022	Udział w refundacji [%]	Średni koszt za g p. NFZ [zł]	Średni koszt za g p. wspólna [zł]
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	349 384,69 zł	27%	0,17 zł	0,35 zł
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	138 506,88 zł	11%	0,17 zł	0,35 zł
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	50 ml	802 161,49 zł	62%	0,17 zł	0,43 zł
Średni koszt za g [zł]				0,17 zł	0,40 zł

7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 56 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2022) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyczenia oszacowań; 	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu.	12
Ryc. 2. Utrzymujące się proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie (EASI-75) po 16 tyg. leczenia (ECZTRA 3).	14
Ryc. 3. Schemat oceny odpowiedzi na leczenie w modelu ekonomicznym.	15
Ryc. 4. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS (p. NFZ).	42
.....	43
.....	43
.....	44
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych tralokinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	53
Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).	56

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji.	10
Tab. 3. Charakterystyka populacji ogólnej wykorzystana w scenariuszu analizy wrażliwości.	11
Tab. 4. Proporcje pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 3 i ECZTRA 7 po 16. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: NRI).	13
Tab. 5. Proporcje pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 3 i ECZTRA 7 po 16. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: wyniki niezależnie od zastosowania leczenia ratunkowego).	13
Tab. 6. Założenia dot. proporcji pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 3 i ECZTRA 7 po 52. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: NRI).	14
Tab. 7. Założenia o proporcji pacjentów po niepowodzeniu leczenia cyklosporyną, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do jej stosowania osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 7 po 16., 24. i 52. tygodniu leczenia (podejście do oceny odpowiedzi: NRI).	15
Tab. 8. Skumulowany odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywali leczenie tralokinumabem z powodu braku odpowiedzi.	16
Tab. 9. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	16
Tab. 10. Koszty tralokinumabu na podstawie informacji przekazanych przez wnioskodawcę.	19
Tab. 11. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1k]).	20
Tab. 12. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 31/2023/DGL [Zał. 1k]).	20
Tab. 13. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL tralokinumabu.	20
Tab. 14. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1l]).	20
Tab. 15. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).	21
Tab. 16. Podsumowanie rocznego kosztu wizyt ambulatoryjnych w ramach monitorowania leczenia poza PL.	21
Tab. 17. Roczny koszt zastosowania emolientów.	22
Tab. 18. Roczny koszt zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów.	22
Tab. 19. Zużycie leków w leczeniu zaostrzeń choroby,	22
Tab. 20. Sumaryczny koszt leczenia zaostrzeń choroby.	22
Tab. 21. Oszacowanie kosztu leczenia opryszczki jamy ustnej.	23
Tab. 22. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).	23
Tab. 23. Podsumowanie kosztu leczenia alergicznego zapalenia spojówek.	24

[REDACTED]	24
[REDACTED]	25
[REDACTED]	25
[REDACTED]	26
Tab. 28. Skumulowany odsetek pacjentów na leczeniu BSC, którzy utracili korzyść z leczenia w kolejnych latach leczenia podtrzymującego.	26
Tab. 29. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	27
Tab. 30. Scenariusze analizy wrażliwości.	29
Tab. 31. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	31
Tab. 32. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej.	32
Tab. 33. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.	32
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 5.09.2022 (aktualizacja na dzień 3.04.2023 r.).	51
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 05.09.2022 (aktualizacja na dzień 3.04.2023 r.).	52
Tab. 48. Włączone analizy ekonomiczne.	54

Tab. 49 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	54
Tab. 50. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 6.09.2022 (aktualizacja na dzień 3.04.2023 r.).....	55
Tab. 51. Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.	56
Tab. 52. Tablice trwania życia (GUS 2019).	59
Tab. 53. Koszty emolientów.	61
Tab. 54. Oszacowanie kosztu za g mometazonu 0,1% maść (Obwieszczenie MZ, DGL 2022).....	62
Tab. 55. Oszacowanie kosztu za g klobetazolu (Obwieszczenie MZ, DGL 2022).	63
Tab. 56 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	64

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie 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.
Ustawa refundacyjna 2011	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).
Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1k, 1l]	Załącznik Nr 1k, 1l do zarządzenia Prezesa NFZ nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL [dostęp: 30.03.2023].
Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 30.03.2023].