



Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Słowa kluczowe.....	6
Streszczenie	7
1 Cel raportu	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej	11
3 Wnioskowana cena.....	12
4 Perspektywa	13
5 Horyzont czasowy.....	14
6 Strategia i technika analityczna.....	15
7 Metodyka	16
7.1 Populacja docelowa.....	16
7.2 Opis modelu.....	17
7.3 Wyniki modelu	18
7.4 Dane kliniczne	18
7.4.1 Charakterystyka wejściowa populacji	18
7.4.2 Dane kliniczne.....	21
7.4.2.1 Odpowiedź na leczenie.....	21
7.4.2.1.1 Utrzymanie odpowiedzi na leczenie w kolejnych latach.....	23
7.4.2.2 Przerwanie leczenia.....	25
7.4.2.3 Zdarzenia niepożądane.....	25
7.4.3 Śmiertelność ogólna	26
7.5 Użyteczności	26
[REDACTED]	27
[REDACTED]	27
[REDACTED]	28
[REDACTED]	28
[REDACTED]	31
7.5.1.3 Użyteczności przyjęte w analizie	31
[REDACTED]	33
7.6 Dane kosztowe	33
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
[REDACTED]	45

13	Aneks	93
13.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	93
13.1.1	Strategia wyszukiwania	93
13.1.2	Spis badań włączonych	96
13.1.3	Spis badań wykluczonych	97
13.2	Przegląd systematyczny użyteczności	97
13.2.1	Strategia wyszukiwania	97
13.2.2	Spis badań włączonych	99
13.2.3	Spis badań wykluczonych	100
█	█	104
█	█	107
13.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	111
Spis tabel		114
Spis rysunków		117
Bibliografia		118

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZS/ AD	atopowe zapalenie skóry (ang. <i>atopic dermatitis</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CDLQI	wskaźnik jakości życia w dermatologii dziecięcej (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DUPI	dupilumab
EASI	ang. <i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FAS	pełna populacja (ang. <i>full analysis set</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDQOL	wskaźnik jakości życia w dermatologii niemowląt (ang. <i>Infants' Dermatology Quality of Life Index</i>)
IGA	globalna ocena badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>)
mGKS/ TCS	miejscowe glikokortykosteroidy (ang. <i>topical corticosteroids</i>)
MP	Medycyna Praktyczna
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRS	skala numerycznej oceny szczytowego swiądu (ang. <i>Peak Pruritus Numeric Rating Scale</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POEM	badanie wyprysku ukierunkowane na pacjenta (ang. <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
Q4W	co 4 tygodnie
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QALY	lat życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SCORAD	ang. <i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i>
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Słowa kluczowe

Dupilumab, atopowe zapalenie skóry, analiza ekonomiczna

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. leczeniem standardowym (stosowaniem emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów).

Metodyka

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

Badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B to randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego. W badaniu tym aż ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wydzielono wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby. Badanie to stanowi najlepsze możliwe źródło danych, które odzwierciedla populację wnioskowaną. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby a w analizie podstawowej wyniki z całej populacji badania, tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Struktura i parametry analizy

Model kosztów-użyteczności obejmuje dwa podmodele, które działają sekwencyjnie:

[REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]
 [REDAKTOWANE]

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego a w ramach analizy wrażliwości testowano perspektywę łączną i społeczną.

Mając na uwadze, że AZS u młodych dzieci powoduje obciążenie dla rodziców/ opiekunów w wieku produkcyjnym oraz, w związku z przyjęciem horyzontu dożywotniego, również

obciążenia w analizowanej populacji po osiągnięciu wieku produkcyjnego, uzasadnione było przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej. Perspektywa społeczna (jako najszersza) daje możliwość rzeczywistej i wielowymiarowej ekonomicznej oceny wartości dupilumabu, uwzględniając, obok bezpośredniego zużycia refundowanych zasobów medycznych, również nierefundowane preparaty emolientów, korzystanie z komercyjnej opieki medycznej czy absenteizm i prezenteizm.

[REDACTED]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu, zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY.

Wyniki

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki analizy wskazują istotną poprawę jakości życia chorych na AZS dzięki stosowaniu leku Dupixent®, co przekłada się na dodatkowe [REDAKTOWANE] lat w pełnych zdrowiu w porównaniu z leczeniem standardowym w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. Wyznaczone **koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są znacznie niższe od progu opłacalności kosztowej wskazując na wysoką efektywność kosztową dupilumabu** (dotyczy wszystkich analiz).

Sama choroba ma również istotny wpływ na życie codzienne pacjentów i ich opiekunów, karierę zawodową oraz samą zdolność do wykonywania pracy. Dane jakościowe pokazują, że u pacjentów z AZS obserwuje się niską samoocenę, silną izolację oraz poczucie odrzucenia, które prowadzi do depresji (Reed 2018, Thyssen 2018). Stąd, poza perspektywą płatnika, istotna jest ocena kosztowej efektywności w szerszej perspektywie, tj. z perspektywy społecznej. W tej najbardziej kompleksowej ocenie wykazano jeszcze większą opłacalność stosowania dupilumabu.

Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.

Objęcie refundacją Dupixentu® – pierwszej biologicznej terapii systemowej – zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności. Pomimo niedawnej daty rejestracji dupilumabu w analizowanej grupie wiekowej, doniesienia o możliwości jego stosowania w tej grupie chorych w przyszłości pojawiały się już w wytycznych sprzed daty rejestracji w tej populacji (Graaf 2020, Werfel 2021). Ponadto, biorąc pod uwagę pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku 12-17 lat (Wollenberg 2020, Nowicki 2020) i dzieci w wieku 6-11 lat (EAACI 2020), należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji. Co więcej, w związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji i zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat. Z kolei we Francji udzielono pozwolenie na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (patrz Analiza Problemu Decyzyjnego).

Ze względu na brak refundowanych technologii o udowodnionej skuteczności, istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba medyczna dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. z ciężką postacią AZS, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, a dla których dupilumab może stanowić przełom w leczeniu, jako podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

1 Cel raportu

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.

Z uwagi na brak refundowanych terapii systemowych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (dotyczy populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat), które w praktyce klinicznej zastąpiłby dupilumab w przypadku jego refundacji, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dupilumabu w analizowanym wskazaniu jest najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC, tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego w postaci emolientów oraz miejscowych kortykosteroidów). Należy zauważyć, że dupilumab w rzeczywistości nie będzie zastępował BSC, ponieważ dupilumab jest terapią typu add-on, tj. dodawaną do BSC.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz ich charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] *Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego.* Warszawa, 2023).

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, spełniający kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego.
Interwencja (I)	Dupilumab w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL + BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Komparator (C)	BSC (kontynuacja dotychczasowego leczenia miejscowego)
Perspektywa	analiza podstawowa (BC): <ul style="list-style-type: none">• perspektywa płatnika publicznego analiza wrażliwości (SA): <ul style="list-style-type: none">• perspektywa łączna NFZ i pacjenta (pełny opis)• perspektywa społeczna (skrótowo)
Horyzont czasowy	do 100 lat (dożywotni)
Parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none">• na podstawie badań klinicznych użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none">• na podstawie badań klinicznych koszty: <ul style="list-style-type: none">• [REDAKTOWANE]
Wyniki (O)	inkrementalne koszty inkrementalny zyskany QALY koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

BC - analiza podstawowa (ang. *base case analysis*); NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); SA - analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej

Obecnie w Polsce dupilumab refundowany jest (2 ampulko-strzykawki po 200 mg i 2 ampulko-strzykawki po 300 mg dupilumabu) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” (załącznik B.124 do Obwieszczenia MZ) u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej oraz w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)” (załącznik B.44 do Obwieszczenia MZ) u dorosłych chorych, w ramach grupy limitowej „1230.0, Dupilumab” zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). W programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry refundowane są również (w osobnych grupach limitowych): upadacytynib (u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej) i baricytynib (u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej).

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnego programu lekowego dla dupilumabu skierowanego do osób z ciężką postacią AZS w wieku 6 lat i więcej o chorych młodszych, w wieku 6 miesięcy do 5 lat, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Treść proponowanego programu lekowego została przedstawiona w *Analizie problemu decyzyjnego* w Aneksie.

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

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

3 Wnioskowana cena

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

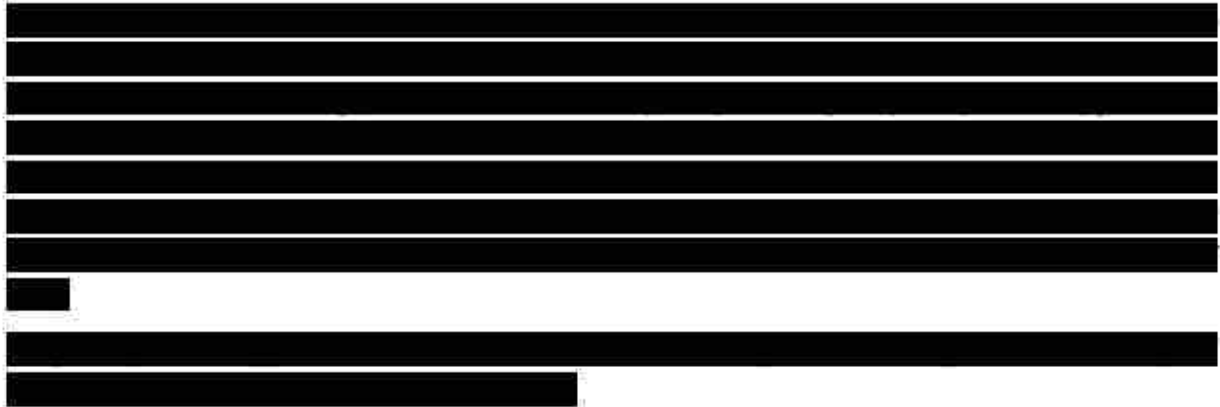
4 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) w ramach analizy podstawowej analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez chorego oraz kosztów pośrednich. Perspektywy przyjęte w analizie to:

- **perspektywa płatnika publicznego:** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika;
- **perspektywa łączna:** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika publicznego i chorego;
- **perspektywa społeczna (jako analiza wrażliwości):** w analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i niemedyczne, istotne z punktu widzenia płatnika publicznego i chorego oraz koszty pośrednie związane z utraconą produktywnością. Mediana wieku w badaniu wyniosła 4 lata (4,1 w subpopulacji z ciężką postacią choroby, 4,0 w całej populacji badania), jednak w związku z przyjęciem horyzontu dożywotnego (patrz rozdz. 5) oraz obciążenia chorobą dzieci dla opiekunów/ rodziców uzasadnione jest przeprowadzenie analizy również z perspektywy społecznej. Perspektywa społeczna (jako najszersza) daje możliwość rzeczywistej i wielowymiarowej ekonomicznej oceny wartości dupilumabu, uwzględniając, obok bezpośredniego zużycia refundowanych zasobów medycznych, również nierefundowane preparaty emolientów, korzystanie z komercyjnej opieki medycznej czy absenteizm i prezenteizm.

5 Horyzont czasowy

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



6 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania dupilumabu stosowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami ze stosowaniem jedynie leczenia miejscowego zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki Analizy klinicznej (patrz: ██████████ *Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry*. Analiza kliniczna, Warszawa, 2023) wskazują na przewagę skuteczności stosowania dupilumabu w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (stosowanie jedynie leczenia miejscowego - kortykosteroidów i emolientów).

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

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

7 Metodyka

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

[REDAKTOWANE]

Wyniki dla analizowanej populacji pochodzą z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego Liberty AD PRESCHOOL (part B).

7.1 Populacja docelowa

Populację docelową dla dupilumabu zgodnie z zapisami programu lekowego stanowią dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy i kwalifikują się do leczenia ogólnego.

W analizie ekonomicznej dla populacji tej wykorzystano wyniki badania klinicznego Liberty AD PRESCHOOL part B odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w analizowanym wskazaniu (patrz Analiza kliniczna).

Badanie Liberty AD PRESCHOOL part B to randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego. W badaniu tym aż ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wydzielono wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby. Badanie to stanowi najlepsze możliwe źródło danych, które odzwierciedla populację wnioskowaną.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania Liberty AD PRESCHOOL part B w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby [REDAKTOWANE], a w analizie wrażliwości wyniki z pełnej populacji badania (ang. *full analysis set*, FAS), tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby (z których aż ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby z IGA=4 [globalna ocena badacza, ang. *Investigator's Global Assessment*]).

7.2 Opis modelu

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3 Wyniki modelu

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

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

7.4 Dane kliniczne

7.4.1 Charakterystyka wejściowa populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

7.4.2 Dane kliniczne

W modelu wykorzystano dane z badań klinicznych. █

W analizie założono konserwatywnie, że chorzy pomimo ciężkiej postaci AZS nie mają zwiększonego ryzyka zgonu.

7.4.2.1 Odpowiedź na leczenie

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

7.4.2.1.1 Utrzymanie odpowiedzi na leczenie w kolejnych latach

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

7.4.2.2 Przerwanie leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

7.4.2.3 Zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[REDACTED]

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

7.4.3 Śmiertelność ogólna

Śmiertelność ogólną w modelu przyjęto na podstawie polskich tablic trwania życia z 2022 roku z GUS (GUS). W modelu jest możliwość uwzględnienia wzrostu śmiertelności wśród pacjentów z ciężką postacią AZS poprzez wprowadzenie dodatkowego parametru korygującego. Ze względu na brak dedykowanych danych wskazujących na zwiększone ryzyko zgonu w grupie chorych z ciężką postacią AZS założono, że ryzyko zgonu jest takie samo jak w populacji ogólnej (parametr korygujący został ustalony na 1,0 - brak modyfikacji śmiertelności).

7.5 Użyteczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted 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 text block]

[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 footer 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]

7.5.1.3 **Użyteczności przyjęte w analizie**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

7.6 Dane kosztowe

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

systemowe leki immunosupresyjne (tylko u chorych z 18 z.	Imuran	azatiopryna	0,717/mg	ni	średnia cena za mg
	Metex	metotrexat	2,657/mg	ni	średnia cena za mg
	Metex ref.	metotrexat	0,047/mg	2,65	średnia cena za mg
	Traxan	metotrexat	0,057/mg	ni	średnia cena za mg
Miejscowe preparaty immunosupresyjne	Protopic	takrolimus	150,50/ 160,50	ni	średnia cena za tubkę 30 g
	Eldak/Protapak [®]	silmekrolimus	83,99/mg (patrz Protapak)	ni	średnia cena za tubkę 15 g
systemowe glikokortykosteroidy (powinno być u dzieci)	Solu-Medrol	metylprednizolon	0,097/mg	ni	średnia cena za mg
	Metylprednizolon rogożnie, substancja ref.	metylprednizolon	0,017/mg	1,00	średnia cena za mg
	Metypred	metylprednizolon	0,077/mg	ni	średnia cena za mg
	Metypred ref.	metylprednizolon	0,017/mg	0,05	średnia cena za mg
	Decasol	dexametazon	0,951/mg	ni	średnia cena za mg
Miejscowe glikokortykosteroidy	Divalin/Elacom	hidmetazon	0,54/mg (patrz Elacom)	ni	średnia cena za mg
	Procom	prometazon	0,977/0,97	ni	średnia cena za mg
	Clanidol	clobetasol	1,277/1,27	ni	średnia cena za mg
	Novate	lobetasol	14,16/14,16	ni	średnia cena za tubkę 30 g
	Lutivate	lutikazon	16,30/16,30	ni	średnia cena za tubkę 15 g
	Mase Enkortolonowa ref.		35,00/ 17,50	155,01/ 237,08	średnia cena za opakowanie
Miejscowe preparaty diazona GKS	Pimafucort	hydrokortyzon natamycyna seleznymid	29,90/29,90	ni	średnia cena za tubkę 15 g
	Befogem	betametazon benzocyna	35,40/35,40	ni	średnia cena za tubkę 30 g
Systemowe leki antyhistaminowe	Telfast levocetirizin dihydrochlorid	leksofenadylna lewocetytryzyna	0,01/0,25	ni	średnia cena za mg
	Xyzal	lewocetytryzyna	0,23/0,23	ni	średnia cena za mg
	Claritin	loratadyna	0,11/0,11	ni	średnia cena za mg
	Contrahist	lewocetytryzyna	0,09/0,25	ni	średnia cena za mg
	Amelita/Zyrtec	setryzyna	0,05/0,05	ni	średnia cena za mg
	Zyrtec	setryzyna	0,05/0,05	ni	średnia cena za mg

	Eusafin	spoutadyna	0,11/0,34	ni	średnia cena za ml
	Clatra loratidinum catitulum	loratyna/loratydyna cetylesteryna	0,06/0,14	ni	średnia cena za ml
	Zyk/zyza	lewocyttryzyna	0,11/0,22	ni	średnia cena za ml
	Levocetirizin dihydrochloridum fogotum substancja ref.***/zyza ref.	lewocyttryzyna	0,06/0,11	0,06/0,11	średnia cena za ml
systemowa antybiotyk	Zinnat	cefuroksym	0,01/0,01	ni	średnia cena za ml
	Zinnat ref.	cefuroksym	0,003/0,009	0,003/0,007	średnia cena za ml
	Augmentin	amoksycylina kwas klawulanowy	0,002/0,001	ni	średnia cena za ml
leki opakowane	Hydroxyzinum	hydroksyzyna	0,02/0,01	ni	średnia cena za ml
	Atara	hydroksyzyna	0,02/0,04	ni	średnia cena za ml
Inne leki systemowe (pominięte u dzieci)	Kalipol Proroxolum	paral	0,0004/na	ni	średnia cena za ml
Emolienty kosmetyki	Emolium	Emolienty	43,53/43,53	ni	średnia cena za opakowanie
	Uniac	Emolienty	46,30/46,30	ni	średnia cena za opakowanie
	Emotopik	Emolienty	43,14/43,14	ni	średnia cena za opakowanie
	ParaCalm	Emolienty	77,14/77,14	ni	średnia cena za opakowanie
	Mediderm	Emolienty	20,15/20,15	ni	średnia cena za opakowanie
	Lipikal	Emolienty	59,09/59,09	ni	średnia cena za opakowanie
	Idravitas	Emolienty	44,35/44,35	ni	średnia cena za opakowanie
	Betoua	Emolienty	64,03/64,03	ni	średnia cena za opakowanie
	Calmapherol	Emolienty	36,49/36,49	ni	średnia cena za opakowanie

u dzieci preparat o mniejszym stężeniu; ** u dzieci niniejsze opakowanie w związku z mniejszymi zużyciami.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

³ Dane te wykorzystano we wcześniej zweryfikowanych przez AOTMiT analizach dla dupilumabu, tj. w leczeniu ciężkiego AZS u dorosłych (Zlecenie nr 59/2020), w leczeniu AZS od umiarkowanego do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat (Zlecenie nr 85/2021), w leczeniu ciężkiego AZS u dzieci w wieku 6-11 lat (Zlecenie nr 29/2022).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.8 Dyskontowanie

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

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

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

7.9 Analiza podstawowa i analizy wrażliwości

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

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.9.2) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.9.3).

7.9.1 Analiza podstawowa

[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]

7.9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych lub niepewnych danych wejściowych.



W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej. Analogiczne scenariusze rozpatrywano we wcześniejszych zleceniach dla DUPI (AOTMiT BIP).

[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]	

7.9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 10 000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dupilumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



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



7.10 Analiza progowa

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

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy

jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku (zaktualizowanej 23 marca 2021 r.) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Ustawa refundacyjna).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **175 926 PLN/QALY** (AOTMiT próg).

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

7.11 Walidacja modelu

7.11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla dupilumabu w skojarzeniu z terapią miejscową (emolientami i/lub miejscowymi kortykosteroidami; w przypadku braku takich badań rozszerzono możliwość stosowania dupilumabu bez skojarzenia z terapią miejscową) w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (stosowania jedynie emolientów i/lub miejscowych kortykosteroidów).

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

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla dupilumabu w porównaniu z leczeniem standardowym bez dupilumabu, w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężką (lub umiarkowaną i ciężką – rozszerzenie na wypadek braku analiz dedykowanych jedynie ciężkiej postaci AZS) postacią atopowego zapalenia skóry u pacjentów, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy (patrz ewentualne rozszerzenie opisane wyżej) i którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dupilumabu w porównaniu z leczeniem standardowym bez dupilumabu w docelowej populacji;
- abstrakty konferencyjne;

- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

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

Do 18 września 2023 r. nie zidentyfikowano żadnych prac, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu.

7.11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone u chorych z umiarkowanym i/lub ciężkim atopowym zapaleniem skóry (lub z wydzielonymi wynikami dla tych stopni nasilenia AZS) – nie zawężano populacji do konkretnego wieku, ponadto dopuszczono badania, w których podano użyteczności dla opiekunów chorych z umiarkowanym lub ciężkim AZS;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień, w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia; brak wartości użyteczności w zakresie do 1;
- brak informacji o stopniu ciężkości choroby;
- populacja azjatycka,
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski;
- opracowanie wtórne z niewłaściwymi kryteriami włączenia (tj. np. dużo szerszymi niż w obecnym przeglądzie).

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

W wyniku przeglądu przeprowadzonego w dniu 18 września 2023 r. zidentyfikowano 47 badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji

do przeglądu i wykluczenia z niego. Ostatecznie do przeglądu włączono 13 publikacji (11 badań) dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniające kryteria niniejszego przeglądu (patrz tabela poniżej).

Dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. Włączone badania dotyczą jedynie populacji dorosłych chorych, ale nie uwzględniają specyficznie populacji wnioskowanej – nie były dedykowane chorym po leczeniu systemowym immunosupresją/cyklosporyną oraz z nietolerancją/przeciwwskazaniami do tej terapii.

W analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania Liberty AD PRESCHOOL modelowane wyniki badania SOLO (patrz rozdz. 7.5), uwzględniając różną metodykę szacowania tych danych.

Tab. 40. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Badanie	Populacja	Typ badania	Lokalizacja ośrodków	Metoda pomiaru	Wyniki
Thomas 2017	Dzieci w wieku 1-15 lat z umiarkowanym lub ciężkim AZS, N=300	RCT	UK (5 ośrodków)	EQ-5D-3L [^]	Użyteczności dla rodziców dzieci z umiarkowanym lub ciężkim AZS (w ramieniu terapii standardowej - emolientów i mGKS) – bazowe: średnia 0,8983 (SD=0,1612) (N=151) i po 6 mies.: średnia 0,9107 (SD=0,1529) (N=138)
Poole 2009	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry*, leczeni takrolimusem, N=257	RCT	Europa (13 państw)	EQ-5D index	Użyteczności przed leczeniem takrolimusem: choroba łagodna: 0,848, choroba umiarkowana: 0,796, choroba ciężka: 0,760; Użyteczności po ≤6 tyg. leczeniu takrolimusem: choroba łagodna: 0,875, choroba umiarkowana: 0,842, choroba ciężka: 0,836
Poole 2010	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, N=972	RCT	Europa (12 państw)	EQ5Dindex	Średnia (SD): choroba umiarkowana 0,770 (0,157), ciężka 0,665 (0,225)
Simpson 2016 i Simpson 2016b	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niewystarczająco leczeni miejscowo, N=380	RCT	USA, Kanada, Japonia i Europa (Węgry, Niemcy, Polska)	EQ-5D index	Simpson 2016: Dupilumab 300 mg co 2 tyg.: EQ-5D index: 0,587, (zmiana względem wartości początkowych 0,230); Placebo: EQ-5D index: 0,654 (zmiana względem wartości początkowych 0,028) Simpson 2016b: Niezależnie od stosowanego leczenia w badaniu: EQ-5D index: 0,659 (SD=0,305), EQ-5D-VAS: 60,0 (SD=22,9)
Simpson 2017	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, niewystarczająco leczeni miejscowo (badania SOLO 1 i SOLO 2), N=1 379	RCT	USA, Kanada, Europa, Azja	EQ-5D utility score	Dupilumab 300 mg co 2 tyg.: zmiana względem wartości początkowych EQ-5D utility score: 0,62 (zmiana względem wartości początkowych 0,210); placebo: EQ-5D utility score: 0,611 (zmiana względem wartości początkowych 0,031)
Andersen 2020	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry*, N=1 232	obserwacyjne przekrojowe	USA, UK, Francja, Niemcy	EQ-5D-5L	Średnia ± SD: choroba umiarkowana i ciężka 0,70± 0,26 (choroba łagodna 0,88± 0,16)

Badanie	Populacja	Typ badania	Lokalizacja ośrodków	Metoda pomiaru	Wyniki
Kleyn 2022	Dorośli chorzy z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. N=912	obserwacyjne retrospektywne	Francja, Włochy, UK	EQ-5D	Średnia (SD)/średnia skorygowana o czynniki zakłócające (SE) Francja - postać AZS: umiarkowana i ciężka: 0,74 (0,22)/-; umiarkowana: 0,77 (0,20)/0,77 (0,03); ciężka: 0,70 (0,30)/0,76 (0,06); bez zaostrzenia 0,78 (0,22)/0,72 (0,05), obecnie z zaostrzeniem 0,69 (0,22)/0,71 (0,04) Włochy - postać AZS: umiarkowana i ciężka: 0,86 (0,12)/-; umiarkowana: 0,88 (0,10)/0,87 (0,01); ciężka: 0,74 (0,16)/0,73 (0,05); bez zaostrzenia 0,86 (0,12)/0,86 (0,02), obecnie z zaostrzeniem 0,83 (0,15)/0,82 (0,03) UK - postać AZS: umiarkowana i ciężka: 0,89 (0,14)/-; umiarkowana: 0,91 (0,13)/0,91 (0,02); ciężka: 0,77 (0,13)/0,78 (0,03); bez zaostrzenia 0,93 (0,10)/0,93 (0,02), obecnie z zaostrzeniem 0,85 (0,18)/0,90 (0,04)
Koszoru 2022 i Koszoru 2022b	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry*, N=218	obserwacyjne przekrojowe	Węgry	EQ-5D-3L i EQ-5D-5L	Koszoru 2022 EQ-5D-5L średnia (SD)/mediana (Q1-Q3): choroba umiarkowana i choroba ciężka** wg IGA: 0,82 (0,20)/ 0,88 (0,76-0,96) i 0,77 (0,07)/ 0,79 (0,75-0,80); wg EASI: 0,82 (0,21)/ 0,90 (0,77-0,96) i 0,74 (0,28)/ 0,85 (0,67-0,92); wg oSCORAD: 0,86 (0,17)/ 0,92 (0,81-0,97) i 0,76 (0,26)/ 0,85 (0,65-0,92) EQ-5D-3L średnia (SD)/mediana (Q1-Q3): choroba umiarkowana i choroba ciężka** wg IGA: 0,85 (0,13)/ 0,82 (0,80-0,96) i 0,70 (0,15)/ 0,72 (0,55-0,82); wg EASI: 0,85 (0,14)/ 0,88 (0,80-0,96) i 0,78 (0,18)/ 0,80 (0,78-0,85); wg oSCORAD: 0,86 (0,12)/ 0,88 (0,80-0,96) i 0,80 (0,17)/ 0,82 (0,78-0,90) Koszoru 2022b EQ-5D-5L średnia (SD): 0,82 (0,22)

Badanie	Populacja	Typ badania	Lokalizacja ośrodków	Metoda pomiaru	Wyniki
					<p>Przed COVID-19 postać wg:</p> <p>EASI - bez zmian lub łagodna 0,91 (0,17), umiarkowana 0,81 (0,22), ciężka 0,81 (0,18);</p> <p>oSCORAD - bez zmian lub łagodna 0,93 (0,11), umiarkowana 0,85 (0,20), ciężka 0,78 (0,23);</p> <p>IGA - bez zmian lub łagodna 0,94 (0,12), łagodna 0,92 (0,07), umiarkowana 0,81 (0,21), ciężka 0,74 (0,26);</p> <p>Od czasu COVID-19 postać wg:</p> <p>EASI - bez zmian lub łagodna 0,90 (0,10), umiarkowana 0,84 (0,19), ciężka 0,65 (0,37);</p> <p>oSCORAD - bez zmian lub łagodna 0,90 (0,10), umiarkowana 0,87 (0,15), ciężka 0,72 (0,32);</p> <p>IGA - bez zmian lub łagodna 0,93 (0,09), łagodna 0,90 (0,09), umiarkowana 0,82 (0,20), ciężka 0,63 (0,39)</p>
Luger 2022	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry*, N=4208 i kontrola (chorzy bez AZS), N=4208	obserwacyjne (ankietowe)	Europa (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i UK)	EQ-5D-5L index	<p>Średnia (SD):</p> <p>AZS od łagodnego do umiarkowanego 0,76 (0,23) (łagodna 0,78 (0,22), umiarkowana 0,72 (0,26)),</p> <p>AZS od umiarkowanego do ciężkiego 0,72 (0,27) (umiarkowana 0,72 (0,26), ciężka 0,67 (0,29)),</p> <p>choroba łagodna 0,78 (0,22), umiarkowana 0,72 (0,26), ciężka 0,67 (0,29)</p>
Schwartzman 2022	Dorośli chorzy z atopowym zapaleniem skóry*, N=955	obserwacyjne prospektywne	Brak danych (autorzy z USA i Szwajcarii)	EQ-5D zmapowany	<p>LSM ± SE - postać choroby:</p> <p>ogólne zgłaszane przez pacjenta - bez zmian lub prawie bez zmian 0,8 ± 0,3, łagodna 0,7 ± 0,2, umiarkowana 0,7 ± 0,2, ciężka 0,7 ± 0,2;</p> <p>POEM - bez zmian lub prawie bez zmian 0,9 ± 0,2, łagodna 0,9 ± 0,2, umiarkowana 0,9 ± 0,2, ciężka 0,9 ± 0,3, bardzo ciężka 0,8 ± 0,2;</p> <p>EASI - bez zmian 0,9 ± 0,2, łagodna 0,9 ± 0,2, umiarkowana 0,9 ± 0,2, ciężka 0,9 ± 0,3;</p> <p>oSCORAD - bez zmian 0,9 ± 0,2, łagodna 0,9 ± 0,2, umiarkowana 0,9 ± 0,3, ciężka 0,9 ± 0,3;</p>

Badanie	Populacja	Typ badania	Lokalizacja ośrodków	Metoda pomiaru	Wyniki
					IGA - bez zmian lub prawie bez zmian $0,8 \pm 0,3$, łagodna $0,7 \pm 0,2$, umiarkowana $0,7 \pm 0,3$, ciężka $0,7 \pm 0,3$
Augustin 2023 (PROLEAD)	Dorośli chorzy z AZS od umiarkowanego do ciężkiego leczeni dupilumabem, N=828	obserwacyjne prospektywne	Niemcy	EQ-5D-5L	AZS od umiarkowanego do ciężkiego - średnia (SD): - początek badania (leczenia DUPI): 0,82 (0,18) - tydzień 4.: 0,90 (0,13) - tydzień 12.: 0,91 (0,14)

^ użyteczność u dzieci oceniono innymi skalami - ADQoL (ang. *Atopic Dermatitis Quality of life preference-based index*) i CHU-9D (≥ 5 r.ż.; ang. *Child Health Utility - 9 Dimensions*); * wydzielone wyniki dla postaci umiarkowanej i/lub ciężkiej; ** w publikacji dostępne są również wyniki również dla całej populacji oraz pozostałych stopni nasilenia choroby; LSM - średnia wg metody najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); POEM – *Patient-Orientated Eczema Measure*; oSCORAD -ang. *Scoring Atopic Dermatitis Index*; Q1 - rozstęp międzykwartylny 1; Q3 - rozstęp międzykwartylny3; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

8 Wyniki analizy [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analiz [REDACTED]

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY).

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dupilumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.2.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dupilumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe

wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

9 Wyniki analizy [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych [REDACTED]

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY).

9.1 Perspektywa NFZ

9.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

9.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dupilumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe

wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

9.2 Perspektywa łączna

9.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

9.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dupilumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. leczeniem standardowym (kontynuacją leczenia miejscowego).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Sanofi. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę [REDAKTOWANE], a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi.

[REDAKTOWANE]

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem alternatywnych danych dotyczących zużycia zasobów medycznych, kosztów ponoszonych przez chorego oraz z uwzględnieniem dodatkowych kategorii kosztowych, w tym kosztów niemedycznych oraz kosztów utraconej produktywności. Ostatecznie w analizie przyjęto następujące perspektywy: płatnika publicznego (podstawowa) oraz łączna NFZ i pacjenta oraz dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, społeczna (mając na uwadze, że AZS u młodych dzieci powoduje obciążenie dla rodziców/ opiekunów w wieku produkcyjnym oraz, w związku z przyjęciem horyzontu dożywotniego, również obciążenia w analizowanej populacji po osiągnięciu wieku produkcyjnego). Perspektywa społeczna (jako najszersza) daje możliwość rzeczywistej i wielowymiarowej ekonomicznej oceny wartości dupilumabu, uwzględniając, obok bezpośredniego zużycia refundowanych zasobów medycznych, również nierefundowane preparaty emolientów, korzystanie z komercyjnej opieki medycznej oraz absenteizm i prezenteizm.

Badanie LIBERY AD PRESCHOOL part B to randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i

emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania Liberty AD PRESCHOOL part B w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby [redacted] a w analizie wrażliwości wyniki z pełnej populacji badania (ang. *full analysis set*, FAS), tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby (z których aż ponad $\frac{3}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby z IGA=4 [globalna ocena badacza, ang. *Investigator's Global Assessment*]).

Zgodnie z zapisami programu lekowego odpowiedź na leczenie, ocenianą po 16 tyg., zdefiniowano jako uzyskanie co najmniej 50% redukcji wskaźnika oceny kwestionariuszem *Eczema Area and Severity Index score* (wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku; EASI-50) i co najmniej 4-punktową poprawą jakości życia w skali CDLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych w dermatologii dziecięcej, ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*; dotyczy dzieci w wieku ≥ 4 lat) lub IDQOL (wskaźnik jakości życia w dermatologii niemowląt, ang. *Infants' Dermatology Quality of Life Index*; dotyczy dzieci < 4 r.ż.).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

We wnioskowanej populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy stosują miejscowo emolienty i kortykosteroidy, zastosowanie dupilumabu (w skojarzeniu z terapią miejscową) w porównaniu do leczenia standardowego (kontynuacja leczenia miejscowego) pozwala na wydłużenie liczby lat życia skorygowanych o [REDACTED]. Jednocześnie stosowanie dupilumabu generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do leczenia standardowego. **We wszystkich przeprowadzonych analizach, niezależnie od perspektywy, [REDACTED], wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość znajdują się poniżej progu opłacalności, wskazując na wysoką opłacalność kosztową analizowanej terapii (patrz tabela poniżej).**

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. [REDACTED]

Należy jednak zaznaczyć, że żaden ze scenariuszy nie wpłynął na wniosek z analizy ekonomicznej – wyniki wszystkich wariantów analizy znajdowały się poniżej progu opłacalności kosztowej, wskazując na opłacalność kosztową analizowanej terapii.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej powinny być interpretowane przy uwzględnieniu faktu, że obecnie w Polsce nie ma refundowanych nowych terapii we wnioskowanej populacji chorych (dotyczy populacji rozszerzającej obecny program lekowy, tj. dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat). Dupilumab jest lekiem dedykowanym pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim AZS i jest pierwszym, a więc najbardziej przebadanym w tym wskazaniu, lekiem biologicznym zatwierdzonym w UE oraz USA do leczenia tych pacjentów.

Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.

Objęcie refundacją Dupixentu® – pierwszej biologicznej terapii systemowej – zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności. Pomimo niedawnej daty rejestracji dupilumabu w analizowanej grupie wiekowej, doniesienia o możliwości jego stosowania w tej grupie chorych w przyszłości pojawiały się już w wytycznych sprzed daty rejestracji w tej populacji (Graaf 2020, Werfel 2021). Ponadto, biorąc pod uwagę pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku 12-17 lat (Wollenberg 2020, Nowicki 2020) i dzieci w wieku 6-11 lat (EAACI 2020), należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji. Co więcej, w związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji i zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat. Z kolei we Francji udzielono pozwolenie na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu

ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (patrz Analiza Problemu Decyzyjnego).

Ze względu na brak refundowanych technologii o udowodnionej skuteczności, istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba medyczna dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. z ciężką postacią AZS, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, a dla których dupilumab może stanowić przełom w leczeniu, jako podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania dupilumabu (Dupixent®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat, spełniających kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. leczeniem standardowym (kontynuacją leczenia miejscowego).

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

Badanie LIBERTY AD PRESCHOOL part B to randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie dupilumabu vs placebo (oba w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami) w populacji dzieci w wieku ≥ 6 mies. do < 6 lat z atopowym zapaleniem skóry od umiarkowanego do ciężkiego. W badaniu tym aż ponad $\frac{1}{4}$ chorych miało postać ciężką choroby. Ponadto wydzielono wyniki w predefiniowanej subpopulacji z ciężką postacią choroby. Badanie to stanowi najlepsze możliwe źródło danych, które odzwierciedla populację wnioskowaną. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania w subpopulacji chorych z ciężką postacią choroby a w analizie podstawowej wyniki z całej populacji badania, tj. u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (analiza podstawowa) oraz łączną tj. NFZ i pacjenta, a także, dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, perspektywę społeczną. Mając na uwadze przewlekły charakter choroby perspektywa społeczna (jako najszersza) daje możliwość rzeczywistej i wielowymiarowej ekonomicznej oceny wartości dupilumabu, uwzględniając, obok bezpośredniego zużycia refundowanych zasobów medycznych, również nierefundowane preparaty emolientów, korzystanie z komercyjnej opieki medycznej czy opuszczanie dni w pracy z powodu choroby.

[REDAKTOWANE]

Poniższy opis wyników ograniczono do wyników z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ, [REDAKTOWANE] ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki oraz do perspektywy społecznej (w przypadku porównania z terapią standardową).

zapaleniem skóry. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są znacznie niższe od progu opłacalności kosztowej wskazując na wysoką efektywność kosztową dupilumabu (dotyczy wszystkich analiz).

Sama choroba ma również istotny wpływ na życie codzienne pacjentów, karierę zawodową oraz samą zdolność do wykonywania pracy. Dane jakościowe pokazują, że u pacjentów z AZS obserwuje się niską samoocenę, silną izolację oraz poczucie odrzucenia, które prowadzi do depresji (Reed 2018, Thyssen 2018). Stąd, poza perspektywą płatnika, istotna jest ocena kosztowej efektywności w szerszej perspektywie, tj. z perspektywy społecznej. W tej najbardziej kompleksowej ocenie wykazano jeszcze większą opłacalność stosowania dupilumabu.

Dupilumab dostępny jest w Polsce od 11.2021 r. dla dorosłych chorych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry a od listopada 2022 r. również w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry u młodzieży i dzieci ≥ 6 r.ż. (Obwieszczenie MZ). Wniosek o finansowanie dupilumabu w postaci ciężkiej u dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. stanowi naturalne rozszerzenie korzyści stosowania leku na młodszą populację.

Objęcie refundacją Dupixentu® – pierwszej biologicznej terapii systemowej – zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności. Pomimo niedawnej daty rejestracji dupilumabu w analizowanej grupie wiekowej, doniesienia o możliwości jego stosowania w tej grupie chorych w przyszłości pojawiały się już w wytycznych sprzed daty rejestracji w tej populacji (Graaf 2020, Werfel 2021). Ponadto, biorąc pod uwagę pozytywne rekomendacje dla dupilumabu w populacji dorosłych oraz młodzieży w wieku 12-17 lat (Wollenberg 2020, Nowicki 2020) i dzieci w wieku 6-11 lat (EAACI 2020), należy się spodziewać podobnych rekomendacji dotyczących stosowania dupilumabu we wnioskowanej populacji. Co więcej, w związku z pozytywną oceną leku w populacji dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS NICE nie rozpatruje już wniosków dla młodszych populacji i zaleca leczenie pacjentom w wieku poniżej 18 lat. Z kolei we Francji udzielono pozwolenie na wcześniejszy dostęp dla dupilumabu w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, które są kandydatami do leczenia systemowego (patrz Analiza Problemu Decyzyjnego).

Ze względu na brak refundowanych technologii o udowodnionej skuteczności, istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba medyczna dla dzieci w wieku ≥ 6 mies. i < 6 r.ż. z ciężką postacią AZS, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, a dla których dupilumab może stanowić przełom w leczeniu, jako podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

13 Aneks

13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

13.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową dupilumabu w porównaniu z leczeniem standardowym bez dupilumabu, w populacji dzieci w wieku 6 miesięcy - 5 lat z ciężkim (lub szerzej w umiarkowanym i ciężkim) atopowym zapaleniem skóry.

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

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 18.09.2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

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

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

oraz stronę ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*).

Do 18 września 2023 r. nie zidentyfikowano prac, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	266 155
#2	Cost allocation [mh]	2 018
#3	Cost-benefit analysis [mh]	93 008
#4	Cost control [mh]	34 175
#5	Cost savings [mh]	12 731
#6	Cost of illness [mh]	33 465
#7	Cost sharing [mh]	4 803
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	266 155
#9	dupilumab [NM]	1 367
#10	dupilumab	2 585
#11	SAR231893	2 585
#12	Dupixent	2 590
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 590
#14	#8 AND #13	25

Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	94 514
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	182 225
#3	'Cost of illness'/exp	21 188
#4	'Cost control'/exp	76 334
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 988
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	342 206
#7	'dupilumab'/exp	6 188
#8	dupilumab	6 457
#9	SAR231893	12
#10	Dupixent	215
#11	#9 OR #10 OR #11 OR #12	6 468
#12	#6 AND #11	118

Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 18.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	14 608
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	9 824
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	929
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	537
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1084
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	61
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	14 608
#8	dupilumab	1 008
#9	SAR231893	64
#10	Dupixent	29
#11	#8 OR #9 OR #10	1 021
#12	#7 AND #11	1

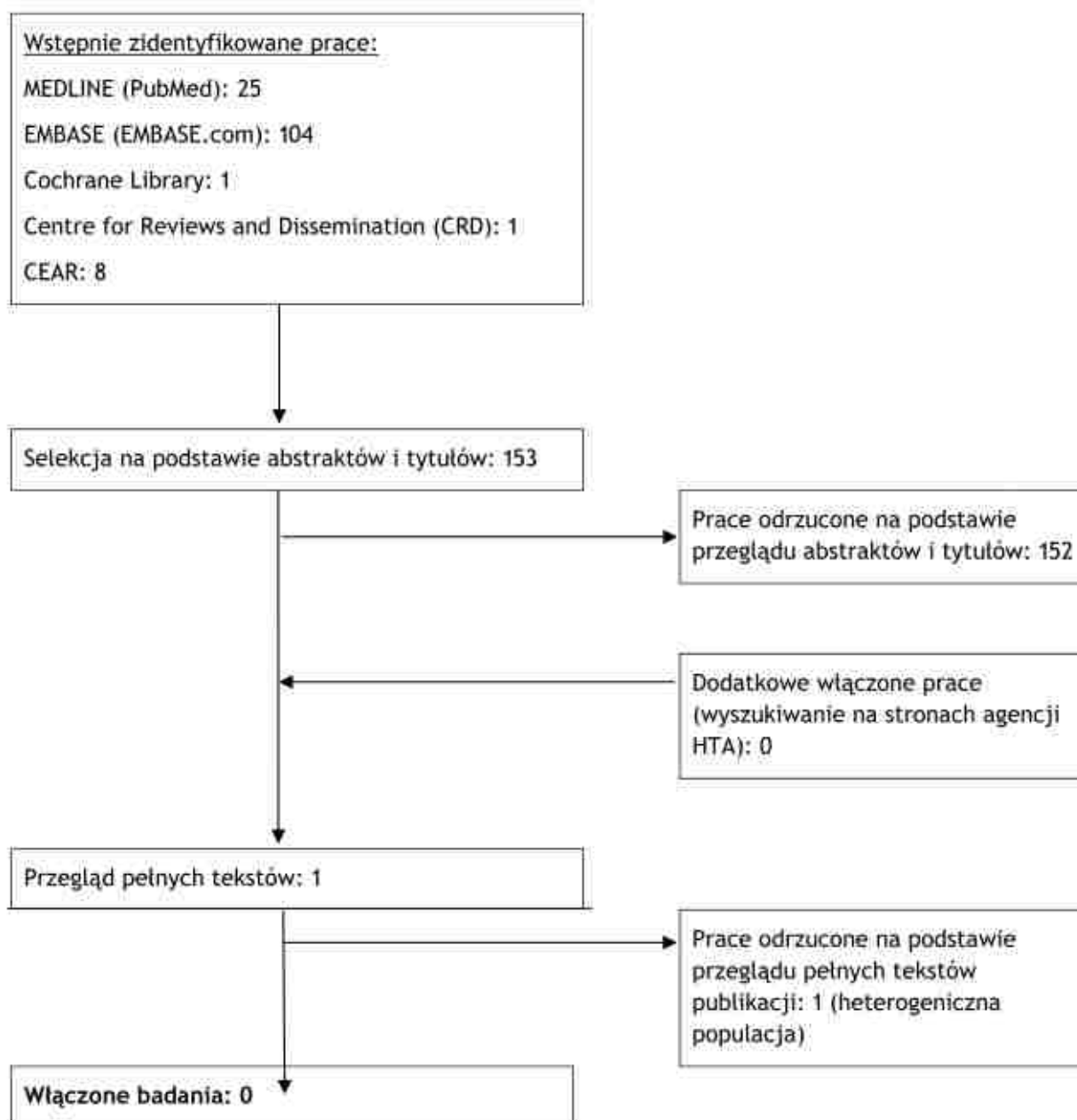
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 18.09.2023 r.

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

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 18.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dupilumab	8
#2	SAR231893	0
#3	Dupixent	0
#4	#1 OR #2 OR #3	8

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



13.1.2 Spis badań włączonych

Tab. 71. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
-	-	-

13.1.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 72. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Heinz K., et al. Cost-Effectiveness of Emerging Treatments for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. <i>PharmacoEconomics</i> 2023.	Heterogeniczna populacja (wiekowo, głównie starsi chorzy)

13.2 Przegląd systematyczny użyteczności

13.2.1 Strategia wyszukiwania

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

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

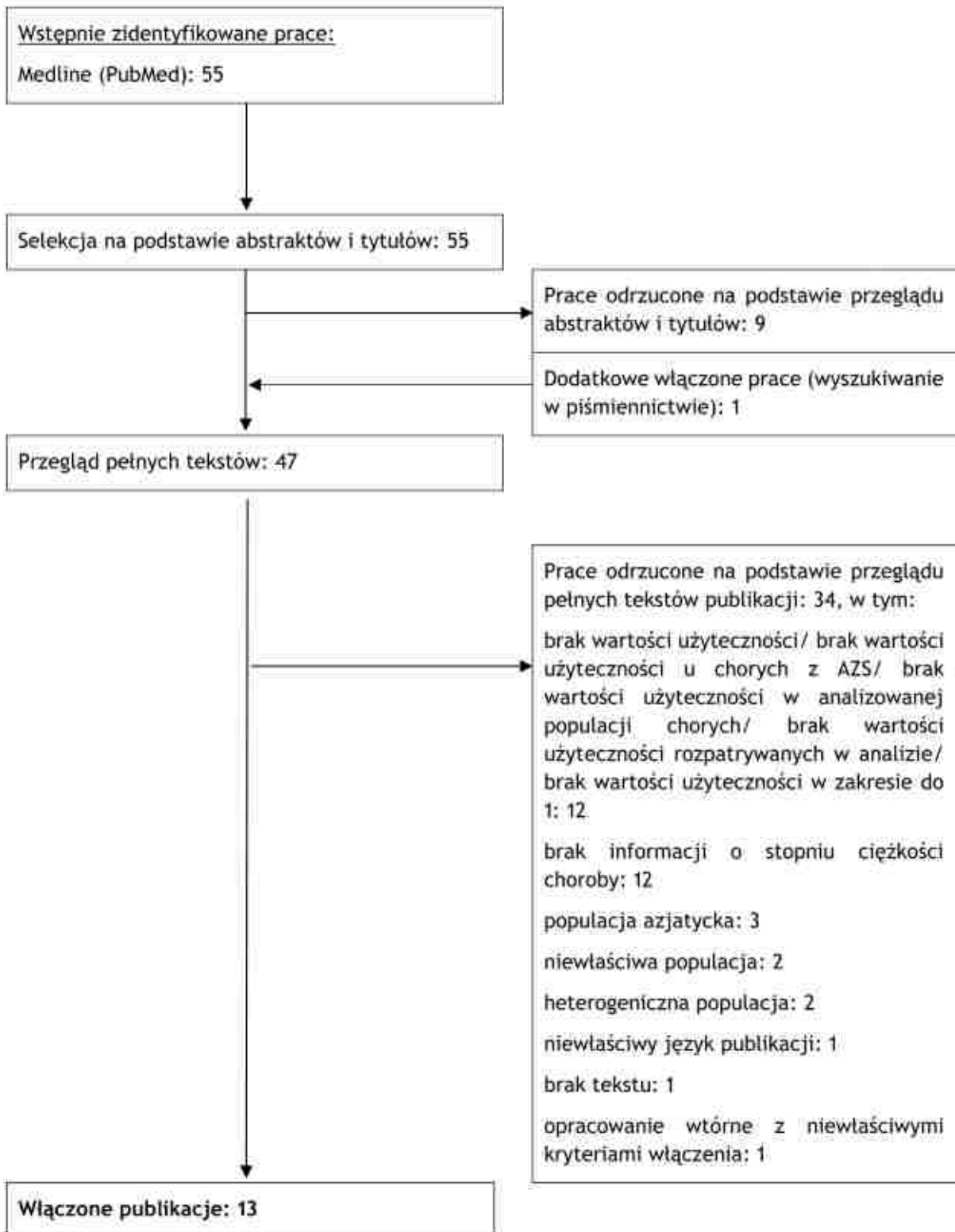
Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 18.09.2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu.

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 18.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	atopic dermatitis [MH]	24 791
#2	Atopic	51 036
#3	Dermatitides OR Dermatitis OR Neurodermatitis OR Neurodermatitides OR Eczema	146 267
#4	#2 AND #3	37 240
#5	Disseminated	189 938
#6	Neurodermatitis OR Neurodermatitides	1 820
#7	#5 AND #6	49
#8	#1 OR #4 OR #7	37 263
#9	EQ-5D OR EQ5D OR euroqol	17 014
#10	#8 AND #9	55

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



13.2.2 Spis badań włączonych

Tab. 74. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Thomas 2019	Thomas K.S, Bradshaw L.E, Sach T.H, et al. Randomised Controlled Trial of Silk Therapeutic Garments for the Management of Atopic Eczema in Children: The CLOTHES Trial; Health Technol Assess. 2017 Apr;21(16):1-260.
2	Poole 2009	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. Br J Dermatol. 2009 Dec;161(6):1335-40.
3	Simpson 2016	Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, Pirozzi G, Sutherland ER, Mastey V. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). J Am Acad Dermatol. 2016 Sep;75(3):506-515.
4	Simpson 2016b	Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):491-8
5	Simpson 2017	Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Jun; 7(2): 243-248.
6	Andersen 2020	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. Br J Dermatol. 2020 May;182(5):1176-1183. doi: 10.1111/bjd.18451.
7	Kleyn 2022	Kleyn, C. E., et al. (2022). "Burden of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults from France, Italy, and the UK: Patient-Reported Outcomes and Treatment Patterns." Dermatol Ther (Heidelb) 12(8): 1947-1965.
8	Koszorú 2022	Koszorú, K., et al. (2022). "Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L descriptive systems and utilities in atopic dermatitis." Eur J Health Econ.
9	Koszorú 2022b	Koszorú, K., et al. (2022). "General and Skin-Specific Health-Related Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis Before and During the COVID-19 Pandemic." Dermatitis.
10	Luger 2022	Luger, T., et al. (2022). "Clinical and Humanistic Burden of Atopic Dermatitis in Europe: Analyses of the National Health and Wellness Survey." Dermatol Ther (Heidelb) 12(4): 949-969.
11	Poole 2010*	Poole CD, Chambers C, Allsopp R, et al. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs topical corticosteroids. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24(6):674-678.
12	Schwartzman 2022	Schwartzman, G., et al. (2022). "Longitudinal course and phenotypes of health-related quality of life in adults with atopic dermatitis." Clin Exp Dermatol 47(2): 359-372.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
13	Augustin 2023	Augustin M, et al. Dupilumab Demonstrates Rapid Onset of Action in Improving Signs, Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2023 Feb 4. doi: 10.1007/s13555-023-00894-3. Online ahead of print.

* z przeglądu referencji (z Capucci 2020).

13.2.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 75. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Kim, S. K., et al. (2018). "Health-related quality of life by allergy symptoms in elementary school students." <i>Health Qual Life Outcomes</i> 16(1): 93.	Brak wartości użyteczności u chorych z AZS, populacja azjatycka
2	Capucci S, Hahn-Pedersen J, Vilsbøll A, Kragh N. Impact of Atopic Dermatitis and Chronic Hand Eczema on Quality of Life Compared With Other Chronic Diseases; <i>Dermatitis</i> . May/ Jun 2020;31(3):178-184.	Opracowanie wtórne z niewłaściwymi kryteriami włączenia - heterogeniczna populacja (większość badań nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu)
3	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> . 2019 Jun 9:1-9. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności
4	Kwatra S.G, Gruben D, Fung S, DiBonaventura M, Psychosocial Comorbidities and Health Status Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 2017 US National Health and Wellness Survey Analysis, <i>Adv Ther</i> . 2021 Mar;38(3):1627-1637.	Brak wartości użyteczności
5	Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study Atopic Health. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2014 Jun;28(6):719-26.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
6	Lee SH, Lee SH, Lee SY, Lee B, Lee SH, Park YL. Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2018 Jan 12;98(1):89-97.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby, populacja azjatycka
7	Nguyen SH, Nguyen LH, Vu GT, Nguyen CT, Le THT, Tran BX, Latkin CA, Ho CSH, Ho RCM, Health-Related Quality of Life Impairment among Patients with Different Skin Diseases in Vietnam: A Cross-Sectional Study, <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2019 Jan 23;16(3). pii: E305. doi: 10.3390/ijerph16030305.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby, populacja azjatycka

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	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, Clin Ther. 2019 Apr;41(4):700-713. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.02.007. Epub 2019 Feb 28.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
9	Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, Franzke N, Augustin M. Therapeutic benefits in atopic dermatitis care from the patients' perspective: results of the German national health care study 'Atopic Health'. Dermatology. 2014;228(4):350-9.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
10	Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, Eckert L, Akinlade B, Graham NMH, Pirozzi G, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2), J Dermatol Sci. 2019 May; 94(2): 266-275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002. Epub 2019 Mar 12.	Brak wartości użyteczności
11	Vinding GR, Knudsen KM, Ellervik C, Olesen AB, Jemec GB. Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. Dermatology. 2014;228(3):261-8.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
12	Vilsbøll A.W, Kragh N, Hahn-Pedersen J, Elgaard Jensen C. 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, Qual Life Res. 2020 Sep;29(9):2529-2539. doi: 10.1007/s11136-020-02499-1.	Niewłaściwa populacja (chorzy z AZS od łagodnego po ciężki)
13	Kamei K, Hirose T, Yoshii N, Tanaka A. Burden of illness, medication adherence, and unmet medical needs in Japanese patients with atopic dermatitis: A retrospective analysis of a cross-sectional questionnaire survey. J Dermatol. 2021 Oct;48(10):1491-1498. doi: 10.1111/1346-8138.16054. Epub 2021 Jul 6.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby, populacja azjatycka
14	Schwartzman G, Lei D, Yousaf M, et al. Validity and reliability of Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Global Health scale in adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2021 Sep;85(3):636-644. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.033. Epub 2021 Jan 20.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
15	Silverberg JI, Simpson EL, et al. Dupilumab Significantly Modulates Pain and Discomfort in Patients With Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of 5 Randomized Clinical Trials. Dermatitis 32(1s): S81-s91.	Brak wartości użyteczności
16	Cuervo, M. M., et al. (2021). "Clinical and sociodemographic features and quality of life in patients with atopic dermatitis who attended dermatology teaching clinics in Medellín, Antioquia and its metropolitan area." Biomedica 41(4): 676-691.	Niewłaściwy język publikacji
17	Puelles, J., et al. (2022). "Psychometric validation and responder definition of the sleep disturbance numerical rating scale in moderate-to-severe atopic dermatitis." Br J Dermatol 186(2): 285-294.	Brak wartości użyteczności
18	Sahin, U., et al. (2022). "HautTief Multidisciplinary Educational Program for Patients with Psoriasis or Atopic Dermatitis: A	Heterogeniczna populacja (AZS i łuszczyca; brak

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Randomized Controlled Study." <i>Dermatology</i> : 1-10.	wartości użyteczności w AZS)
19	Yoo, J., et al. (2022). "Impairment of Quality of Life and Mental Health Status in Adult-Onset Atopic Dermatitis." <i>Ann Dermatol</i> 34(4): 278-286.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
20	Egeberg, A., et al. (2021). "Symptom burden of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis." <i>Eur J Dermatol</i> 31(6): 752-758.	Brak wartości użyteczności rozpatrywanych w analizie (wyniki tylko w podskalach)
21	Girolomoni, G., et al. (2021). "The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey." <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 11(1): 117-130.	Brak wartości użyteczności rozpatrywanych w analizie (wyniki tylko w specyficznych podgrupach - w zależności od towarzyszących stanów chorobowych)
22	Marron SE, Tomas-Aragones T, Moncin-Torres CA, et al. Patient Reported Outcome Measure in Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab: 52-Weeks Results. <i>Life (Basel)</i> . 2021 Jun 25;11(7):617. doi: 10.3390/life11070617.	Brak wartości użyteczności w zakresie do 1 (dostępna jedynie ocena w VAS w zakresie do 100)
23	Xuan, M., et al. (2021). "The Chinese herbal formula Huoxiang Zhengqi for atopic dermatitis with dampness pattern (CHARM): a study protocol for a double-blinded randomized controlled trial." <i>Trials</i> 22(1): 67.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby (jedynie kryteria włączenia IGA ≤ 3), populacja azjatycka
24	Yosipovitch, G., et al. (2021). "Dupilumab Treatment Provides Sustained Improvements Over 2 Years in Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis." <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 11(6): 2147-2157.	Brak wartości użyteczności w zakresie do 1 (dostępna jedynie ocena w VAS w zakresie do 100)
25	Misery, L., et al. (2020). "Psychological Consequences of the Most Common Dermatoses: Data from the Objectifs Peau Study." <i>Acta Derm Venereol</i> 100(13): adv00175.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby
26	Ock, M., et al. (2015). "Estimating quality-adjusted life-year loss due to noncommunicable diseases in Korean adults through to the year 2040." <i>Value Health</i> 18(1): 61-66.	Brak informacji o stopniu ciężkości choroby, populacja azjatycka
27	Langenbruch, A., et al. (2014). "Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth." <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 28(6): 719-726.	Brak wartości użyteczności w zakresie do 1 (dostępna jedynie ocena w VAS w zakresie do 100), niewłaściwa populacja (wszystkie stopnie nasilenia AZS łącznie)
28	Hsieh B.J, Shen D, Hsu C.J, Chan T.C, Cho Y.T, Tang C.H, Chu C.Y. The impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Taiwan. <i>J Formos Med Assoc</i> . 2021 Apr 10; 50929-6646 (21) 00129-7.	Populacja azjatycka
29	Lundin, S., et al. (2022). "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> 102: adv00702.	Brak wartości użyteczności w zakresie do 1 (dostępna jedynie ocena w VAS w zakresie do 100), niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		(wszystkie stopnie nasilenia AZS)
30	Lio, P. A., et al. (2020). "Impact of Atopic Dermatitis Lesion Location on Quality of Life in Adult Patients in a Real-world Study." <i>J Drugs Dermatol</i> 19(10): 943-948.	Brak tekstu (ponadto w abstrakcie brak informacji o stopniu ciężkości choroby oraz tytuł sugerujący ocenę w specyficznych podgrupach)
31	Hwang, T. Y., et al. (2019). "A cross sectional survey on health-related quality of life among parents of children with allergic symptoms using the EQ-5D-5L." <i>J Asthma</i> 56(11): 1239-1245.	Populacja azjatycka
32	Le, P. H., et al. (2019). "Quality of life measurement alteration among Vietnamese: Impact and treatment benefit related to eczema." <i>J Pak Med Assoc</i> 69(Suppl 2)(6): S49-s56.	Populacja azjatycka, brak tekstu
33	Capozza K ,et al. Patients' and Caregivers' Experiences With Atopic Dermatitis-Related Burden, Medical Care, and Treatments in 8 Countries. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023 Jan;11(1):264-273.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.032. Epub 2022 Nov 2.	Niewłaściwa populacja (chorzy z różnymi stopniami ciężkości AZS)
34	Beretzky Z, et al. Societal costs and health related quality of life in adult atopic dermatitis. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2023 Aug 14;23(1):859. doi: 10.1186/s12913-023-09840-7.	Heterogeniczna populacja - różne stopnie ciężkości AZS, brak wydzielonych wyników dla analizowanych stopni nasilenia AZS

[Redacted text block]

MODUŁ EPIDEMIOLOGICZNY	LICZBA RESPONDENTÓW/ TYP OŚRODKA	PORADNIA	PORADNIA PRZYSZEPITALNA	ŁĄCZNE:
ANALIZA DOMUMENTACJI MEDYCZNEJ	LEKARZE (DERMATOLOGIZY), opiekujący pacjentów i prowadzący ewidencję	70	25	95
	PACJENCI Z UMIARKOWANYM NASILENIEM AZS W OSTATNIM ROKU	254	97	351
	PACJENCI Z CIĘŻKIM NASILENIEM AZS W OSTATNIM ROKU	243	106	349
	W sumie, pacjentów w analizie dokumentacji:	497	203	700
				178
				189
	W sumie, pacjentów:	253	114	367

MODUŁ DODATKOWY	LICZBA RESPONDENTÓW/ TYP OŚRODKA	PORADNIA	PORADNIA PRZYSZEPITALNA	ŁĄCZNE:
ANALIZA DOMUMENTACJI MED.	PACJENCI PO NIEPOWODZENIU LECZENIA CYKLOSPORYNĄ W OSTATNICH 2 LATACH	2	36	38
				97

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

[Redacted text block]

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

--	--	--

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

13.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 76. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	DSA: 8.1.2, 8.2.2, 9.1.2, 9.2.2, PSA: 8.1.3, 8.2.3, 9.1.3, 9.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.11.1, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.4, 8.2.4, 9.1.4, 9.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.7, 7.4, 7.5, 7.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		
3	Czy w przypadku braku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.11, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. 2?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	7.8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto brak dyskontowania

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	13.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.9.2 oraz podrozdziały rozdz. 7.4, 7.5, 7.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	podrozdziały rozdz. 7.4, 7.5, 7.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.2.2, 9.1.2, 9.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	8.1, 9.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	8.2, 9.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	patrz Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	10
.....	12
.....	12
.....	19
.....	19
.....	20
.....	20
.....	23
.....	23
.....	24
.....	24
.....	24
.....	25
.....	26
.....	29
.....	29
.....	31
.....	31
.....	32
.....	33
.....	35
.....	36
.....	36
.....	38
.....	39
.....	41
.....	41

.....	42
.....	44
.....	44
.....	46
.....	47
.....	49
.....	50
.....	50
.....	51
.....	53
.....	55
.....	58
Tab. 40. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia..	62
.....	66
.....	66
.....	67
.....	68
.....	68
.....	70
.....	71
.....	71
.....	71
.....	72
.....	72
.....	74
.....	75
.....	75
.....	76
.....	77
.....	77
.....	79
.....	80
.....	80
.....	80

.....	81
.....	81
.....	83
.....	87
Tab. 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.09.2023 r.	94
Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.09.2023 r.	94
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 18.09.2023 r.	95
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 18.09.2023 r.	95
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dupilumabu w systemie bazy <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 18.09.2023 r.	95
Tab. 71. Spis badań włączonych do przeglądu.	96
Tab. 72. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	97
Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.09.2023 r.	97
Tab. 74. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia..	99
Tab. 75. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	100
Tab. 76. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). ..	111

Spis rysunków

.....	17
.....	18
.....	28
.....	30
.....	30
.....	69
.....	69
.....	73
.....	73
.....	78
.....	78
.....	82
.....	82
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dupilumabu (diagram QUOROM/PRISMA).	96
Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	98

Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza kliniczna, Warszawa, 2023.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2023.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 31.05.2023 r.].
- AOTMiT próg** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 17.12.2022 r.].
- ATOPIIC** Refundacja maści Protopic, Artykuł opublikowany 1 stycznia 2005 (ostatnia modyfikacja 19 listopada 2016); https://www.atopowe.pl/atopedia/refundacja_maści_protopic/ [dostęp: 18.11.2019 r.]
- AWA 2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4350.5.2016., AOTMiT, 3 czerwca 2016 r.
- CAFE** de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith C.H, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE)*, *British Journal of Dermatology*, 2018, 178, pp 1083-1101.
- CEAR** Cost-Effectiveness Analysis Registry, <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx>
- CHRONOS** Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2017, 389 (10086): 2287-2303.
- DUPI ChPL** Dupixent®, Charakterystyka Produktu Leczniczego, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.05.2023 r.]
- EAACI 2020** Agache, I., et al. (2021). "EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 76(4): 988-1009.
- Economedica AZS** Jahnz-Różyk K., Samoliński B., Czarnecka-Operacz M. i in. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economedica AD; JHPOR*, 2020, 2; DOI:10.7365/JHPOR.2020.2.3
- EMA** Strona internetowa European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Graaf 2022** de Graaf M, et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥ 2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion

- in Northern Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jul 6. doi: 10.1111/jdv.18410. Online ahead of print.
- GUS** Główny Urząd Statystyczny, <https://stat.gov.pl/> [dostęp: 18.09.2023 r.]
- Health Survey for England 2017** Health Survey for England 2017: pediatric's Health. Table 2: pediatric's mean weight, by survey year, age and sex. National Health Service. 2019. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england>. Accessed 18 February 2019.
- Indeks Leków MP** Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <https://indeks.mp.pl/> [dostęp 18.09.2023 r.].
- INFARMA 2014** Władysław M, Szmurło D, Kostrzevska K. (2014) Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. *Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje.* HTA Consulting. https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf [dostęp: 20.11.2019 r.]
- Liberty AD PEDS** Paller, A. S., E. C. Siegfried, et al. (2020). "Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial." *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020 Nov;83(5):1282-1293.
- Liberty AD PRESCHOOL (part B)** Paller AS, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Sep 17;400(10356):908-919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2.
- Mihara 2019** Mihara R, Kabashima K, Furue M, Nakano M, Ruzicka T. Nemozumab in moderate to severe atopic dermatitis: An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol*, 2019, 46(8):662-671.
- NICE 2018** NICE. Single Technology Appraisal. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers> [dostęp 18.11.2019 r.]
- NHS 2019** NHS. Health Survey for England 2017. Updated 2019. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england>. Accessed 4 March 2020.
- Nowicki 2020** Nowicki R.J, Trzeciak M, Rudnicka L, et al. Biological drugs in the treatment of atopic dermatitis - current recommendations of the Polish Dermatological Society, the Polish Society of Allergology, the Polish Pediatric Society and the Polish Society of Family Medicine, *Adv Dermatol Allergol* 2020; XXXVII (5): 617-624.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 12.09.2023 r.].
- OLA/OLAF** Kułaga Z, Różdżyńska-Świątkowska A, et al. Śiatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia, *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2015, T. 12, 119-135.
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- Raport EMA** European Medicinal Agency; Dupixent, Assessment report. EMA/66726/2023. 26 January 2023. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 03.04.2023 r.].
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.

- QUOROM** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Reed 2018** Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2018 Nov 1;39(6):406-410. doi: 10.2500/aap.2018.39.4175.
- SIGN Search filters** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>
- Thyssen 2018** Thyssen J.P., Hamann C. R., Linneberg A. et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide, *Allergy*. 2018 Jan;73(1):214-220. doi: 10.1111/all.13231. Epub 2017 Aug 2.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 12.09.2023 r.].
- Welz 2016** Welz-Kubiak K, Reich A. Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry. *Forum Derm.* 2016; 2: 1, 20-23
- Werfel 2021** Thomas W, et al. Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Jan;19(1):151-168. doi: 10.1111/ddg.14371.
- Wollenberg 2020** Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children, *JEADV*, 2020, <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.