Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2023

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Wkład pracy

[redacted]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

HealthQuest

Spis treści

Spis treści 2

Wykaz skrótów i akronimów 4

Streszczenie 5

1 Wstęp 6

1.1 Cel analizy 6

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny 6

2 Metody 8

2.1 Strategia i technika analityczna 8

2.2 Perspektywa analizy 9

2.3 Horyzont analizy 9

2.4 Populacja 9

2.5 Efekty zdrowotne 9

2.6 Analizowane koszty 10

2.6.1 Koszty leków 11

2.6.1.1 Koszty tralokinumabu (Adtralza®) 11

2.6.1.2 Koszty dupilumabu 13

2.7 Dyskontowanie 15

2.8 Analiza wrażliwości 15

2.9 Analiza progowa 15

2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń 17

2.11 Walidacja 17

3 Wyniki 19

3.1 Analiza podstawowa 19

3.2 Analiza wrażliwości 19

4 Ograniczenia 22

5 Dyskusja 23

5.1 Metody 23

5.2 Wyniki 23

5.3 Wyniki innych analiz 24

6 Wnioski 26

7 Aneks numerowany 27

7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych 27

7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu 31

7.3 Opis modelu 35

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami 36

Spis rysunków 38

Spis tabel 39

Bibliografia 40

Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BIA	Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
JAK1	Inhibitory kinazy Janus
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Schemat analizy PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*)
PL	Program Lekowy
Q2W	Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie
Q4W	Schemat dawkowania raz na cztery tygodnie
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality adjusted life year*)
[redacted]	[redacted]

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted]. Analizę kosztów terapii lekiem Adtralza® przeprowadzono na tle kosztów terapii dupilumabem (Dupixent®).

Metody

Ocena opłacalności stosowania tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem została wykonana techniką minimalizacji kosztów (CMA). Zastosowanie tej techniki było uwarunkowane wynikami analizy klinicznej wskazującymi na brak istotnej statystycznie różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie obu porównywanych terapii.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na brak kosztów różnicujących po stronie pacjenta, nie uwzględniano perspektywy wspólnej. W analizie uwzględniono koszty leków oraz charakterystykę ich dawkowania. Efekty zdrowotne uwzględniono biorąc pod uwagę wartości użyteczności bazowej dla stanu z AZS oraz użyteczności w wyniku zastosowania leczenia biologicznego. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz użyteczności, scenariuszową analizę wrażliwości oraz analizę progową. [redacted]

Wyniki

[redacted]

Wnioski

[redacted]

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza®) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted]

Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto dupilumab. [redacted] Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD 2023). Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	[redacted]
Interwencja	Tralokinumab (Adtralza®) podawany zgodnie z zapisami ChPL oraz Programu Lekowego
Komparator	Dupilumab (Dupixent®)
Wyniki	• Bezpośrednie koszty medyczne • Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR)

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wniosek refundacyjny dotyczy leku Adtralza® (tralokinumab) przyjmowanego w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami i emolientami w leczeniu atopowego zapalenia skóry [redacted]

[redacted]

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523), dalej zwana „ustawą o refundacji" Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
    a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
    b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
    c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3.

Mając na uwadze wnioskowaną kategorię dostępności tj. program lekowy oraz udowodnioną skuteczność leku Adtralza® w leczeniu atopowego zapalenia skóry, spełniony jest warunek określony w art. 14 pkt 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym Wnioskodawca ubiega się o objęcie refundacją produktu leczniczego Adtralza® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie". Wnioskodawca ponadto wnioskuje o refundację leku Adtralza® (tralokinumab) w ramach osobnej grupy limitowej.

Wnioskowana cena leku Adtralza® została zamieszczono w rozdziale 2.6.1.1.

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA) w oparciu o dowody przytoczone w analizie klinicznej (AK 2023), wskazujące na równoważność tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu wynikającym z treści proponowanego programu lekowego.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tralokinumab z dupilumabem. [redacted] Porównanie pośrednie przeprowadzono przez wspólny komparator placebo.

Analiza obejmowała wyniki badań tralokinumabu – ECZTRA 6 i dupilumabu – LIBERTY AD ADOL. Wyniki porównania pośredniego w zakresie dychotomicznych punktów końcowych wskazywały na brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-50, EASI-90, IGA 0/1, co najmniej 4-punktową poprawą w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, co najmniej 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia. Porównanie pośrednie tralokinumabu z dupilumabem przez wspólny komparator placebo wykazało brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie zmiany wyniku jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych mierzonej skalą CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia. Przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe dla pozostałych ciągłych punktów końcowych ze względu na różnice w definicjach poszczególnych punktów końcowych w badaniach klinicznych tralokinumabu i dupilumabu (AK 2023).

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa terapii tralokinumabem z dupilumabem nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między obiema terapiami w zakresie ryzyka wystąpienia większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w ciągu 16 tygodni leczenia. Wyjątek stanowiło zakażenie górnych dróg oddechowych, dla którego odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem. Zwrócić należy jednak uwagę na częstość wystąpienia tego zdarzenia odnotowaną w grupach kontrolnych tj. placebo badań obu interwencji tj. zakażenie górnych dróg oddechowych odnotowywano rzadziej w grupie placebo badania tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem tj. odpowiednio u 4,3% vs. 17,6% pacjentów (w grupach z interwencją to zdarzenie niepożądane wystąpiło u odpowiednio 11,3% i 12,2% pacjentów, co oznacza że odnotowywane było częściej w grupie kontrolnej badania dupilumabu w porównaniu z grupą interwencji – sytuacja odwrotna do tej w badaniu tralokinumabu). Odnotowana w wyniku tego większa różnica między grupą przejmującą tralokinumab a placebo (11,3% vs. 4,3%) w porównaniu do różnicy miedzy dupilumabem a placebo (12,2% s. 17,6%), w zakresie odsetka zakażenia górnych dróg oddechowych, przyczyniła się do uzyskania istotnej różnicy między tralokinumabem a dupilumabem (AK 2023).

Szczegółowe informacje odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa zamieszczono w analizie klinicznej dołączonej do wniosku (AK 2023).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. *„w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”*. Leczenie w programie lekowym nie ma limitów czasowych. Ze względu na charakter niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałość kosztów terapii w ramach analizowanego programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

2.4 Populacja

[redacted] Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

2.5 Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej przyjęto technikę minimalizacji kosztów w związku z czym w ramach tej analizy nie szacowano efektów zdrowotnych. Wybór tej techniki analitycznej wynikał z braku istotnych statystycznie różnic skuteczności i bezpieczeństwa tralokinumabu względem komparatora – dupilumabu (AK 2023). Szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ 2021, §5 ust.6) brak randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad komparatorem obliguje do oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla technologii wnioskowanej (tralokinumab) i opcjonalnej (dupilumab). Podjęto decyzję o oszacowaniu efektów zdrowotnych pod postacią QALY, tj. wykorzystano preferowaną miarę efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci QALY wymaga określenia użyteczności stanu zdrowia populacji docelowej. Założono brak różnicy użyteczności między pacjentami leczonymi tralokinumabem i dupilumabem z uwagi na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wykazane w analizie klinicznej (AK 2023). Pacjenci mogą być leczeni w programie lekowym niemal nieprzerwanie pod warunkiem uzyskania skuteczności terapii ocenianej po pierwszych 16 tyg. leczenia. Dotyczy to zarówno pacjentów leczonych tralokinumabem, jak i dupilumabem. W niniejszej analizie założono zatem wyjściową wartość użyteczności pacjentów z ciężkim AZS oraz zmianę użyteczności stanu zdrowia w wyniku zastosowanego leczenia. Wartości użyteczności obu stanów zdrowia poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Metodykę przeglądu opisano w aneksie 7.2.

W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane Wnioskodawcy o wynikach użyteczności dla wyjściowego stanu z AZS oraz po leczeniu biologicznym tralokinumabem na podstawie analizy regresji bezpośrednich wyników oceny jakości życia w populacji połączonej z populacji badań ECZTRA 1 i ECZTRA 2 (Wollenberg 2021). Wyniki te opierały się na zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D w populacji z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W Tab. 2 zestawiono wykorzystane wartości użyteczności.

W ramach scenariusza analizy wrażliwości testowano odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wartości użyteczności z publikacji Simpson 2017. W badaniu tym oceniano zmianę w wynikach użyteczności z kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów odpowiadających na leczenie dupilumabem w dawce 300 mg stosowanej co dwa tygodnie. Zdecydowano się uwzględnić zmianę w zakresie punktu końcowego EASI-75, z uwagi na fakt, że był to także pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ECZTRA 6. W Tab. 2 zestawiono wyniki użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości.

Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) oszacowano jako iloraz kosztu całkowitego i QALY.

Tab. 2. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie.

Scenariusz	Wartość bazowa użyteczności	Wartość użyteczności po leczeniu biologicznym	Referencja
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sc. analizy wrażliwości	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych:

- kosztów leków biologicznych (tralokinumabu i dupilumabu),

- kosztów podania tych leków,
- kosztów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym,
- kosztów diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kosztów terapii towarzyszącej w postaci zastosowania miejscowych kortykosteroidów i emolientów.

Zarówno wnioskowany tralokinumab, jak i dupilumab pacjenci mogą wstrzykiwać sobie samodzielnie, stąd też nie uwzględniano w analizie kosztów podania obu tych leków. Nie uwzględniano również kosztów związanych z leczeniem w programie lekowym (koszty kwalifikacji, koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) z uwagi na fakt, że w przypadku refundacji tralokinumabu i dołączenia go do PL, nie będą to koszty różnicujące. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, z uwagi na brak wykazania różnic w zakresie analizy bezpieczeństwa, również nie określono jako koszty różnicujące. Zgodnie z założeniami proponowanego zapisu PL, terapię towarzyszącą pacjenci będą stosowali w takim samym stopniu w ramach leczenia tralokinumabem, jak i dupilumabem, stąd również tych kosztów nie brano pod uwagę jako kosztów wykazujących różnicę w terapiach.

Tab. 3. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Typ kosztu	Uzasadnienie
Koszty podania leków	Oba leki pacjenci mogą sobie podać samodzielnie.
Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	Koszty kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym są jednakowe dla obu leków.
Koszty porad i diagnostyki w programie lekowym	Koszty monitorowania leczenia (porady ambulatoryjne) zgodnie z harmonogramami obu PL są jednakowe. Koszt diagnostyki w proponowanym programie lekowym szacowano jako koszt równy obecnemu kosztowi diagnostyki w PL, zatem również w tym porównaniu będą jednakowe.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania tralokinumabu i dupilumabu w analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologiami medycznymi.
Koszt terapii towarzyszącej w postaci zastosowania kortykosteroidów i emolientów	Założono, że wszyscy pacjenci oprócz leczenia biologicznego będą stosowali leczenie w postaci terapii towarzyszącej. Koszty te jednak będą jednakowe w leczeniu tralokinumabem, jak i dupilumabem.

2.6.1 Koszty leków

2.6.1.1 Koszty tralokinumabu (Adtralza®)

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie tralokinumabu (Adtralza®) w trybie refundacji leku w ramach programu lekowego: [redacted] Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

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

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

[redacted]

W analizie założono, że pacjenci rozpoczynający stosowanie dawki tralokinumabu 300 mg Q4W będą ją stosować do końca założonego horyzontu analizy.

[redacted]

2.6.1.2 Koszty dupilumabu

Dupilumab (Dupixent®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)" oraz w programie lekowym B.44. „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)".

Koszt za mg dupilumabu oszacowano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ aktualnych na dzień 1 stycznia 2023 r. (Tab. 5[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ koszt amp.-strzyk. dupilumabu jest taki sam, niezależnej od zawartości dawki, tj. 200 mg czy 300 mg. Wobec powyższego przyjęto w obliczeniach, że pojedyncza dawka (200 lub 300 mg) zostanie podana 27 razy w ciągu roku (co dwa tyg. plus podwojona pierwsza dawka). W zapisie ChPL dla dupilumabu nie ma zaleceń odnośnie możliwości zmniejszenia częstości dawkowania, dlatego też nie uwzględniano takiej opcji w modelu.

[redacted]

Tab. 5. Koszty dupilumabu na podstawie informacji zawartych w Obwieszczeniu MZ.

Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit	Odpłatność	Dopłata pacjenta	Udział w refundacji	Koszt za amp.-strzyk. z p. NFZ [zł]
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	05909991341435	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0	100%	2 564,59
Dupixent, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	05909991404741	4 884,93	5 129,18	5 129,18	bezpłatny	0	100%	2 564,59

2.7 Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie było konieczne z uwagi na przyjęty roczny horyzont czasowy analizy (AOTMiT 2016).

2.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zaplanowano scenariusze dla wartości niepewnych, o dużym wpływie na wyniki analizy. Porównywane technologie lekowe różnicuje koszt leku, stąd też znaczenie dla kosztów ma sposób ich dawkowania. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusze związane ze zmianą sposobu dawkowania, tj. odsetka pacjentów zmieniających częstotliwość dawkowania po pierwszych 16 tyg. leczenia z co dwa tygodnie (Q2W) na co cztery tygodnie (Q4W).

W Tab. 6 zamieszczono listę scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem. Szczegółowe uzasadnienie wielkości poszczególnych odsetków opisano w rozdziale 2.6.1.1.

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. W analizie występuje kilka parametrów, których zmianę przetestowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

2.9 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ) w ramach analizy ekonomicznej, w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.

Ponadto zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ) w przypadku spełnienia art. 13. ust. 3 Ustawy refundacyjnej konieczne jest oszacowanie ceny zbytu netto, dla której wartości CUR się zrównują. Z uwagi na wykazaną i omówioną szerzej w analizie klinicznej (AK 2023) porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 (Rozporządzenie MZ).

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto leku Adtralza®, przy której koszty całkowite leczenia lekiem Adtralza® będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. dupilumabem.

Tab. 6. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Scenariusz	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne dane o użyteczności stanów zdrowia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej (Tab. 7) zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 7. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	Brak dyskontowania (horyzont <1 rok)	Rozdział 2.7
Efekt kliniczny		
Skuteczność	Brak różnic między porównywanymi lekami. Na podstawie wyników analizy klinicznej (AK 2023).	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo		
Koszty		
[redacted]	[redacted]	Rozdział 2.6.1.1
[redacted]	[redacted]	
Koszt NFZ (2 amp.-strzyk. 2 ml, 300 mg) Dupixent® [zł]	5 129,18 zł	Rozdział 2.6.1.2
Odsetek pacjentów zmniejszających częstotliwość dawkowania Adtralza® po 16 tyg.	[redacted]	Rozdział 2.6.1.1
Liczba dawek (300 mg) w pierwszych 16 tyg. Adtralza®	[redacted]	Rozdział 2.6.1.1
Liczba dawek (300 mg) w kolejnych tygodniach Adtralza®	[redacted]	Rozdział 2.6.1.1
Liczba dawek dupilumabu	27	Rozdział 2.6.1.1
Użyteczności		
Użyteczność bazowa ciężkiego AZS	[redacted]	Rozdział 2.5
Użyteczność po leczeniu biologicznym	[redacted]	Rozdział 2.5

2.11 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne. Nie odnaleziono błędów.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dla tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry zawierającą wyniki porównania z dupilumabem (Atlas 2021).

Analiza Atlas 2021 to raport przygotowany przez *Institute for Clinical and Economic Review*, w którym porównywano efektywność kosztową dupilumabu i nowych terapii biologicznych rejestrowanych w kolejnych latach, w tym m.in. tralokinumabu. Zastosowanie tralokinumabu pozwalało w modelu uzyskać o 0,31 QALY więcej w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca) oraz 0,18 QALY mniej w porównaniu z dupilumabem. Terapia tralokinumabem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (o ok. 175 564 zł) w porównaniu z placebo oraz mniejszymi kosztami całkowitymi (o ok. 62 481 zł) w porównaniu z dupilumabem. Uzyskano wówczas parametr ICUR wynoszący 569 373 zł/QALY w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca). W porównaniu z dupilumabem wskazano, że leczenie tralokinumabem jest mniej efektywne, ale wykazuje redukcję kosztów.

Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

3 Wyniki

3.1 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]

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń dotyczących częstości dawkowania leku Adtralza® nie wpłynęła na wnioski z analizy.

[redacted]

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

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[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 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak jednoznacznych danych wskazujących na odsetek pacjentów, którzy po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie ograniczą dawkowanie leku Adtralza® z co dwa tygodnie na co cztery tygodnie. Na możliwość takiego ograniczenia wskazuje zapis w ChPL leku oraz wyniki z badania ECZTRA 6, w którym testowano taki wariant i odnotowano niemal całkowite zachowanie odpowiedzi na leczenie (87,5%) po kolejnych 16 tyg. stosowania tralokinumabu [redacted]

5 Dyskusja

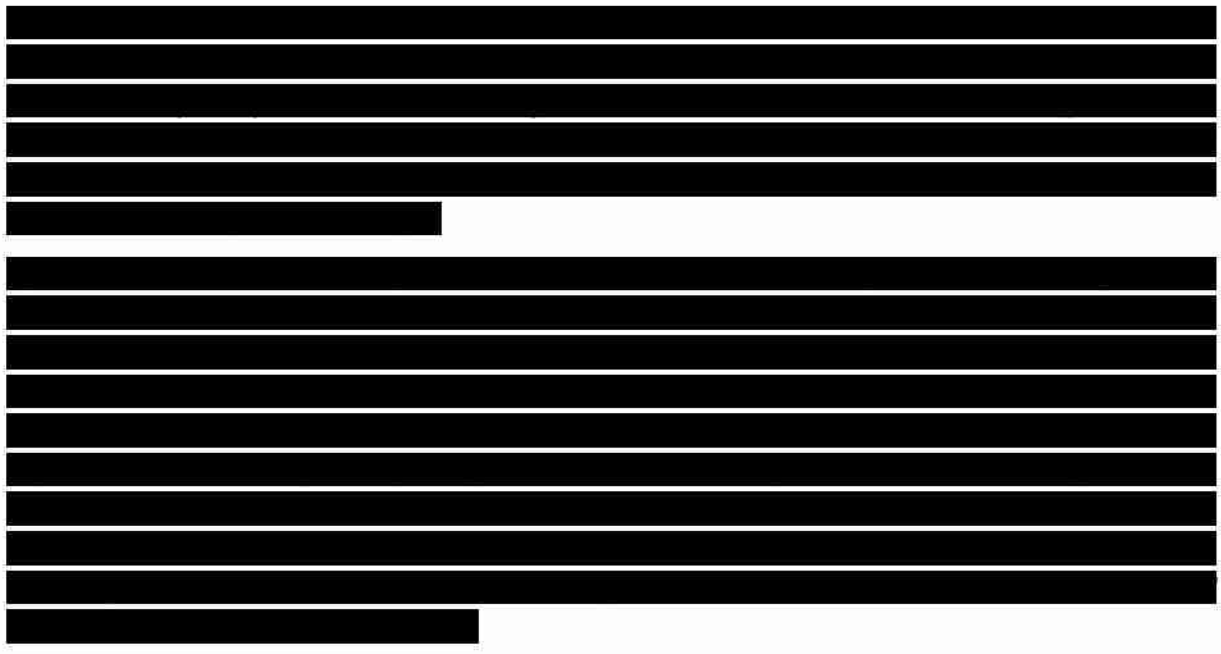
5.1 Metody

Opłacalność terapii lekiem Adtralza® (tralokinumab) porównano z terapią dupilumabem. Wyniki analizy klinicznej wskazują na co najmniej równoważność tralokinumabu w porównaniu z dupilumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu wynikającym z treści proponowanego programu lekowego. Wyniki porównania pośredniego w zakresie dychotomicznych punktów końcowych wskazywały na brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy lekami w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych tj. odsetka pacjentów z EASI-75, EASI-50, EASI-90, IGA 0/1, co najmniej 4-punktową poprawą w ocenie najgorszego nasilenia świądu w ciągu doby mierzonego w skali NRS, co najmniej 6-punktową poprawą wyniku w skali CDLQI, w ciągu 16 tygodni leczenia. Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa terapii tralokinumabem z dupilumabem nie wykazały również istotnej statystycznie różnicy między obiema terapiami w zakresie ryzyka wystąpienia większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w ciągu 16 tygodni leczenia. Na tej podstawie podjęto decyzję o przeprowadzeniu analizy techniką minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na brak kosztów różnicujących po stronie pacjenta, wyniki z perspektywy wspólnej byłyby tożsame z wynikami z perspektywy NFZ, dlatego nie przytaczano ich w niniejszej analizie.

W ramach analizy uwzględniono koszty leków oraz schematy sposobów ich dawkowania, których kształt analizowano także w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym nie były kosztami różnicującymi z uwagi na ten sam sposób monitorowania przebiegu leczenia. Stąd też odstąpiono od szacowania ich w niniejszej analizie.

5.2 Wyniki



5.3 Wyniki innych analiz

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie (7.1).

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analizy ekonomicznej dotyczącej zastosowania tralokinumabu w populacji młodzieży (12-17 lat), będącej populacją docelową w tej analizie. Zdecydowano się jednak przytoczyć wyniki z publikacji Atlas 2021, która dotyczyła oceny efektywności kosztowej zastosowania tralokinumabu w leczeniu atopowego zapalenia skóry w porównaniu z dupilumabem w populacji dorosłych (Atlas 2021). Opis metodyki analizy ekonomicznej zestawiono w Tab. 16.

Analiza Atlas 2021 to raport przygotowany przez *Institute for Clinical and Economic Review*, w którym porównywano efektywność kosztową dupilumabu i nowych terapii biologicznych rejestrowanych w kolejnych latach, w tym m.in. tralokinumabu. Zastosowanie tralokinumabu pozwalało w modelu uzyskać o 0,31 QALY więcej w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca) oraz 0,18 QALY mniej w porównaniu z dupilumabem. Terapia tralokinumabem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (o ok. 175 564 zł) w porównaniu z placebo oraz mniejszymi kosztami całkowitymi (o ok. 62 481 zł) w porównaniu z dupilumabem. Uzyskano wówczas parametr ICUR wynoszący 569 373 zł/QALY w porównaniu z placebo (wyłącznie terapia towarzysząca). W porównaniu z dupilumabem wskazano, że leczenie tralokinumabem jest mniej efektywne, ale wykazuje redukcję kosztów.

Wyniki analizy Atlas 2021 nie są wynikami analizy minimalizacji kosztów, mimo to jednak również wskazują na oszczędności wynikające z zastosowania terapii tralokinumabem. [redacted]

Wyniki analizy podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	QALY			Różnica w kosztach (zł*)	ICUR (zł*/QALY)
		Adtralza®	placebo/dupilumab	Różnica		
Atlas 2021	Płatnika	3,29	Placebo: 2,98	0,31	$ 39 900 (175 564 PLN)	$ 129 400 (569 373 zł/QALY)
			Dupilumab: 3,47	-0,18	$ -14 200 (62 481 PLN)	Mniejsza efektywność, mniejszy koszt

* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,4001 zł) w dniu 21.12.2022 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego, https://www.nbp.pl/;

Tab. 16. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej.

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

6 Wnioski

[redacted]

7 Aneks numerowany

7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

- MEDLINE (PubMed): do 20.12.2022;
- Embase (embase.com): 20.12.2022.

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

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([redacted]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([redacted]). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 17, Tab. 18). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

Metoda badania:	analizy ekonomiczne

Populacja:	[redacted]
Rodzaj interwencji:	tralokinumab
Komparator	dupilumab
Stan publikacji:	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Ograniczenia językowe:	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 20.12.2022.

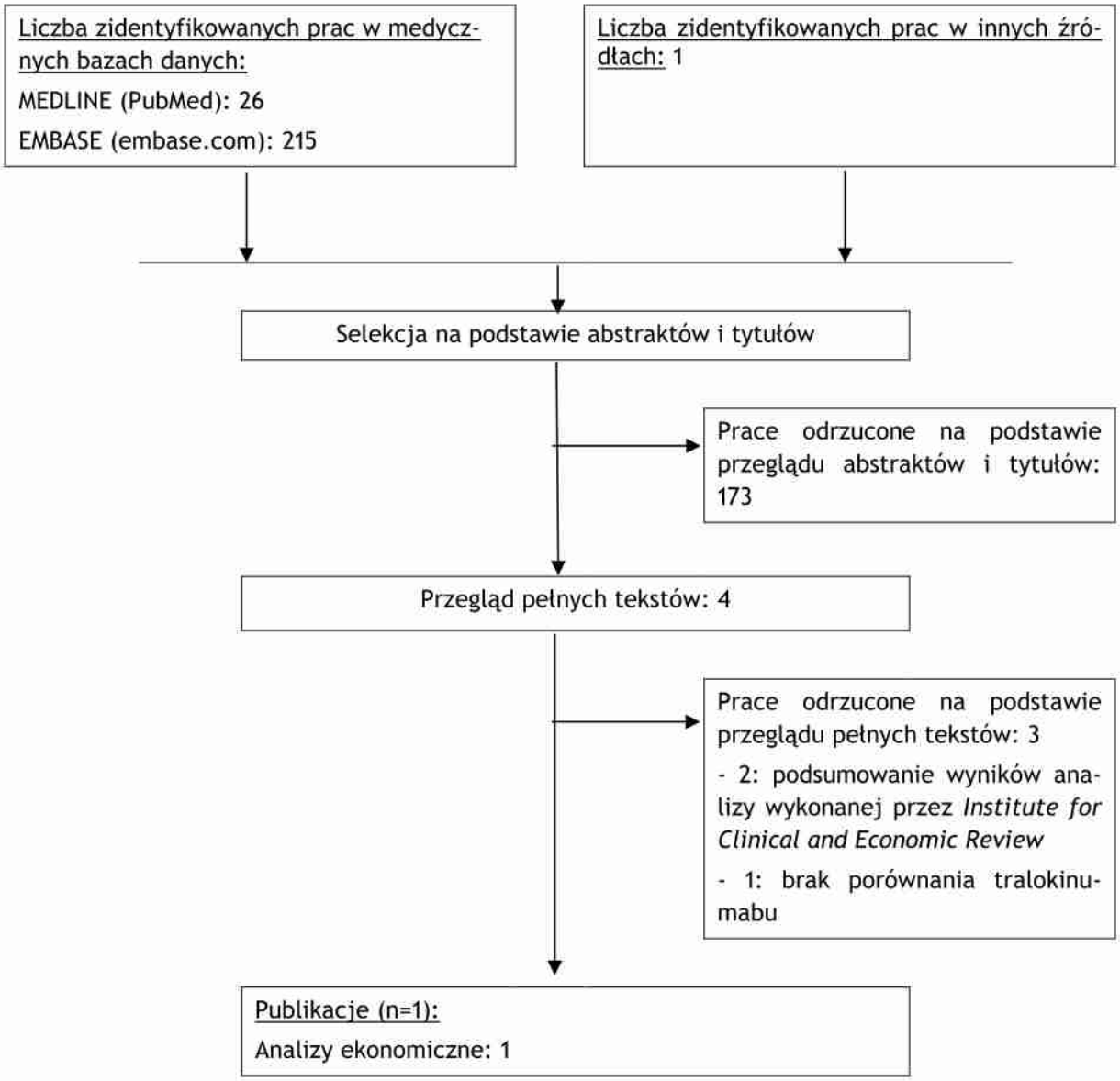
1	"tralokinumab"[Supplementary Concept]	69
2	"tralokinumab"[Text Word]	145
3	"Adtralza"[Text Word]	3
4	"Adbry" [Text Word]	3
5	"CAT-354" [Text Word]	12
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	152
7	„Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	3 090
8	„Quality of Life"[Mesh]	255 860
9	„Value of Life"[Mesh]	5 795
10	„Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	15 281
11	„Models, Economic"[Mesh]	16 163
12	„Markov Chains"[Mesh]	15 867
13	„Monte Carlo Method"[Mesh]	31 788
14	„Decision Trees"[Mesh]	12 046
15	economic*[Text Word]	775 081
16	cost*[Text Word]	855 953
17	costing*[Text Word]	6 303
18	costly[Text Word]	43 720
19	costed[Text Word]	475
20	price*[Text Word]	46 679
21	pricing*[Text Word]	6 985
22	pharmacoeconomic*[Text Word]	4 879
23	„quality of life"[Text Word]	413 448
24	qol*[Text Word]	50 024
25	hrqol*[Text Word]	22 579
26	„Quality adjusted life year*"[Text Word]	22 953
27	qaly*[Text Word]	13 729
28	cba[Text Word]	27 790
29	cea[Text Word]	26 306
30	cua[Text Word]	1 648

31	utilit*[Text Word]	256 157
32	markov*[Text Word]	35 001
33	„monte carlo"[Text Word]	66 590
34	„decision tree"[Text Word]	11 414
35	„decision model"[Text Word]	2 185
36	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	2 112 159
37	#6 and #36	26

Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 20.12.2022.

1	'tralokinumab'/exp AND [embase]/lim	696
2	'tralokinumab' AND [embase]/lim	715
3	'adtralza'/exp AND [embase]/lim	696
4	'adtralza' AND [embase]/lim	5
5	'adbry' AND [embase]/lim	4
6	'cat-354' AND [embase]/lim	119
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	715
8	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	768 550
9	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	644 773
10	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	287
11	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	31 234
12	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	18 310
13	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	315 970
14	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	783 815
15	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	52 384
16	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 607
17	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	69 991
18	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 061
19	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	456 769
20	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	32 001
21	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	32 107
22	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	22 935
23	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	12 313
24	cea:ab,ti AND [embase]/lim	34 952
25	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 385
26	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	299 961
27	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	27 746
28	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	39 782
29	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	181 326
30	#8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2 487 880
31	#7 AND #30	215

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych tralokinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Wyniki przeglądu opisano w rozdziale 5.3. Listy badań włączonych i odrzuconych zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 19. Włączone analizy ekonomiczne.

Publikacja	Przypis
Atlas 2021	Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, July 9, 2021. https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline [dostęp: 20.12.2022].

Tab. 20. Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Agboola F, Atlas SJ, Brouwer E, Carlson JJ, Hansen RN, Herron-Smith S, Nhan E, Rind DM, Pearson SD. JAK inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis: effectiveness and value. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jan;28(1):108-114.	Podsumowanie wyników analizy wykonanej przez *Institute for Clinical and Economic Review*
Begolka WS, Butler L, Guadalupe M. The ICER review is in: hope amidst uncertainty. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jan;28(1):115-118.	Podsumowanie wyników analizy wykonanej przez *Institute for Clinical and Economic Review*
Heinz KC, Willems D, Hiligsmann M. Economic evaluation of a JAK inhibitor compared to a monoclonal antibody for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a UK perspective. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):491-502.	Brak porównania tralokinumabu
Silverberg J, Calimlim B, Beppu M, Armstrong A. Cost per responder analyses of targeted immunomodulator therapies for moderate to severe atopic dermatitis in the United States. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy 2022 28:10 (S96) A-Supplement.	Abstrakt konferencyjny

7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (Rozporządzenie MZ).

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 20.12.2022) pod kątem użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (tj. bazowa użyteczność ciężkiej AZS oraz użyteczność po leczeniu). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]) Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

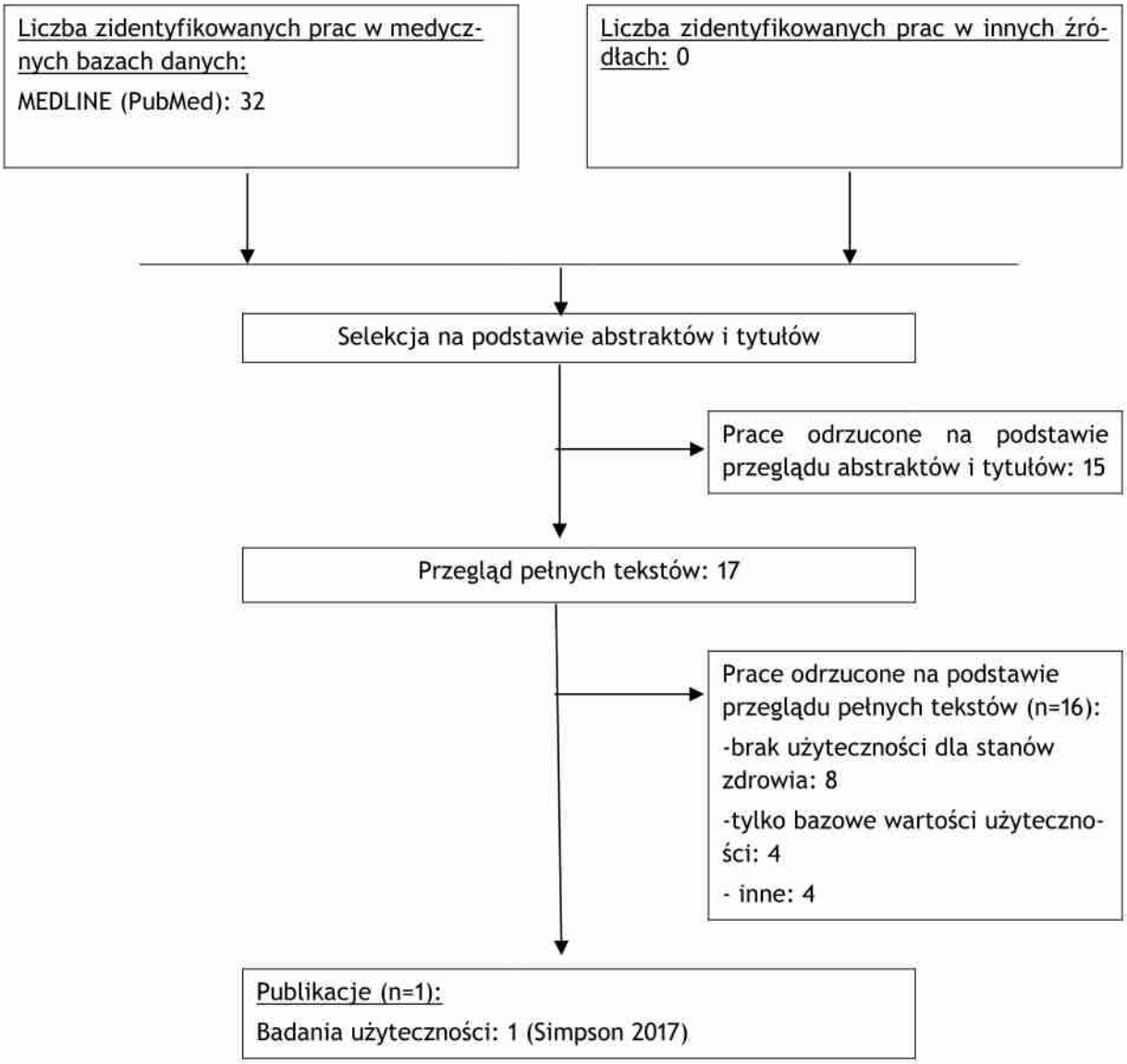
Metoda badania:	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
Kwestionariusz	EQ-5D
Populacja:	pacjenci z atopowym zapaleniem skóry
Stan publikacji:	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Ograniczenia językowe:	angielski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 23) opisano w rozdziale 2.5. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 22.

Tab. 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 20.12.2022.

#1	atopic dermatitis[Text Word]	25 954
#2	EQ 5D[Text Word]	11 619
#3	#1 AND #2	32

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 22 Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.

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

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
life in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2022 Jan;121(1 Pt 2):269-277.	
Kleyn CE, Barbarot S, Reed C, Losi S, von Arx LB, Robert C, Anderson P, Grond S, Costanzo A. Burden of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults from France, Italy, and the UK: Patient-Reported Outcomes and Treatment Patterns. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Aug;12(8):1947-1965.	Tylko bazowe wartości użyteczności.
Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Szabó Á, Borza J, Bodai K, Pónyai G, Szegedi A, Sárdy M, Rencz F. General and Skin-Specific Health-Related Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis Before and During the COVID-19 Pandemic. Dermatitis. 2022 Jun 8.	Brak rozróżnienia użyteczności pod kątem nasilenia choroby.
Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Bató A, Gergely LH, Kovács A, Beretzky Z, Sárdy M, Szegedi A, Rencz F. Comparing the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L descriptive systems and utilities in atopic dermatitis. Eur J Health Econ. 2022 Apr 12.	Tylko bazowe wartości użyteczności.
Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jun;28(6):719-26.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Lundin S, Bergström A, Wahlgren CF, Johansson EK, Andersson N, Ballardini N, Jonsson M, Melén E, Kull I. Living with Atopic Dermatitis as a Young Adult in Relation to Health-related Quality of Life and Healthcare Contacts: A Population-based Study. Acta Derm Venereol. 2022 May 4;102:adv00702.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Marron SE, Tomas-Aragones L, Moncin-Torres CA, Gomez-Barrera M, Aranibar FJG. Patient Reported Outcome Measure in Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab: 52-Weeks Results. Life (Basel). 2021 Jun 25;11(7):617.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Nguyen SH, Nguyen LH, Vu GT, Nguyen CT, Le THT, Tran BX, Latkin CA, Ho CSH, Ho RCM. Health-Related Quality of Life Impairment among Patients with Different Skin Diseases in Vietnam: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2019 Jan 23;16(3):305.	Tylko bazowe wartości użyteczności.
Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ. Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study. Br J Dermatol. 2009 Dec;161(6):1335-40.	Zmiana użyteczności nie związana z leczeniem dupilumabem lub tralokinumabem.
Song HJ, Park H, Park SY, Lee EK, Ha SY, Park SY, Bae EJ, Ku H. Estimation of Health Utilities Based on the Response to Treatment in Atopic Dermatitis: a Population-based Study. Clin Ther. 2019 Apr;41(4):700-713.	Brak rozróżnienia użyteczności pod kątem nasilenia choroby.
van Gils RF, Bosmans JE, Boot CR, Rustemeyer T, van Mechelen W, van der Valk PG, Anema JR. Economic evaluation of an integrated care programme for patients with hand dermatitis. Contact Dermatitis. 2013 Sep;69(3):144-52.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Vilsbøll AW, Kragh N, Hahn-Pedersen J, Jensen CE. Mapping Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores to EQ-5D utility scores using data of patients with atopic dermatitis from the National Health and Wellness Study. Qual Life Res. 2020 Sep;29(9):2529-2539.	Mapowanie wyników innego kwestionariusza do EQ-5D.

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

Tab. 23. Publikacje spełniające kryteria selekcji dla badań użyteczności.

Publikacja	Przypis piśmienniczy
Simpson 2017 (zmiana użyteczności wynikająca z leczenia dupilumabem)	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.

7.3 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający opis modelu
- Parametry analizy: zawierający dane wejściowe dla modelu
- Analiza podstawowa: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego;
- Analiza scenariuszy: zawierający wyniki analizy wrażliwości;
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie;
- Pomocnicze: zawierający pomocnicze oszacowania lub pomocnicze wartości zapewniające funkcjonalność modelu;
- Koszt Adtralza®, dupilumabu: zawierający oszacowania kosztów za mg obu substancji czynnych.

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 24 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.8 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (…).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (…);	Rozdziały 3.1 i 2.5
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (…);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (…);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (…).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (…).	Rozdział 2.1
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 2.10
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (…) oszacowania i kalkulacje (…) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Przedstawiono wariant z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną	Rozdziały 3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (…);	
• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (…) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.7
§ 5.8 Jeżeli wartości (…) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (…).	Rozdziały 2.5 i 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.8
• uzasadnienie zakresów zmienności;	
• oszacowania (…) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (…) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych tralokinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA). 30

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA)..... 33

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO. 6
Tab. 2. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie. 10
Tab. 3. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy. 11
[redacted] 14
Tab. 5. Koszty dupilumabu na podstawie informacji zawartych w Obwieszczeniu MZ. 14
Tab. 6. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem. 16
Tab. 7. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie. 17
[redacted] 19
[redacted] 19
[redacted] 19
[redacted] 20
[redacted] 20
[redacted] 21
[redacted] 21
Tab. 15. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych. 24
Tab. 16. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej. 25
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 20.12.2022. 28
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 20.12.2022. 29
Tab. 19. Włączone analizy ekonomiczne. 30
Tab. 20. Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów. 31
Tab. 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 20.12.2022. 32
Tab. 22 Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów. 33
Tab. 23. Publikacje spełniające kryteria selekcji dla badań użyteczności. 35
Tab. 24 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). 36

Bibliografia

[redacted] [redacted]

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.

[redacted] [redacted]

Atlas 2021 Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, July 9, 2021. https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline [dostęp: 27.12.2022].

[redacted] [redacted]

Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997;50:683-91.

ChPL Adtralza Charakterystyka Produktu Leczniczego Adtralza® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.12.2022].

ChPL Dupixent Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.12.2022].

ECZTRA 3 Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al; ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):450-463.

ECZTRA 6 Paller A. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results of the phase 3 ECZTRA 6 trial. Fall Clinical. Oct. 21-24, 2021. Poster Presentation.

Wollenberg A. et al., Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results of the phase 3 ECZTRA 6 trial; 21st ESPD Annual Meeting, May 20-22, 2022.

Soong W. at al. Tralokinumab treatment substantially improves patient-reported outcomes in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis at 16 weeks; Western Society of Allergy, Asthma and Immunology 59th Annual Scientific Session, February 6-12, 2022.

LIBERTY AD ADOL Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2020;156(1):44-56.

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 27.12.2022].

Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we

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

Song 2003 Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003; 325: 472-475.

Ustawa refundacyjna Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

Wollenberg 2021 Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):437-449.