



Tralokinumab (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	9
2.3 Horyzont czasowy	10
2.4 Populacja	10
2.5 Model.....	10
2.6 Komparator.....	11
2.7 Parametry kliniczne.....	12
2.7.1 Odpowiedzi na leczenie.....	12
2.7.1.1 Odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu leczenia	12
2.7.1.2 Utrzymanie odpowiedzi na leczenie w 52. tygodniu	13
2.7.1.3 Wariant częściowej odpowiedzi na leczenie	13
2.7.2 Zakończenie leczenia	15
2.7.3 Zdarzenia niepożądane	15
2.7.4 Ryzyko zgonu	16
2.8 Koszty	16
2.8.1 Koszty tralokinumabu (Adtralza®)	16
2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	17
2.8.3 Koszty monitorowania poza PL.....	19
2.8.4 Koszty BSC	20
2.8.4.1 Emolienty	20
2.8.5 Koszty leczenia zaostrzeń	20
2.8.6 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	21
2.8.6.1 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia.....	21
2.8.6.2 Opryszczka jamy ustnej	21
2.8.6.3 Ogólne zapalenie spojówek.....	22
2.8.6.4 Infekcja górnych dróg oddechowych	22
2.8.6.5 Trądzik	22
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	23
2.10 Zestawienie parametrów modelu	25
2.11 Analiza progowa	27
2.12 Analiza wrażliwości	27
2.13 Analiza probabilistyczna	30

2.14	Dyskontowanie	30
2.15	Walidacja	30
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	30
2.15.2	Walidacja konwergencji	30
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	32
3	Wyniki	33
3.1	Scenariusz podstawowy	33
3.2	Analiza wrażliwości	36
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	36
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	42
4	Ograniczenia	44
5	Dyskusja.....	45
6	Wnioski	47
7	Aneks	48
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	48
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	53
7.3	Tablice trwania życia	57
7.4	Koszty substancji czynnych w ramach BSC	59
7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	60
	Spis rycin	63
	Spis tabel	64
	Bibliografia	66

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AZS	Atopowe zapalenie skóry
BSC	Najlepsze dostępna terapia (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EQ-5D-3L	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D w wersji trzypoziomowej skali
EQ-5D-5L	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D w wersji pięciopoziomowej skali
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JAK1	Inhibitory kinazy Janus
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Schemat analizy PICO (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
PTCA	Polskie Towarzystwo Chorób Atopowych
Q2W	Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie
Q4W	Schemat dawkowania raz na cztery tygodnie
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
■	■

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) [REDACTED]

[REDACTED], w ramach programu lekowego B.124. [REDACTED]

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano kohortowy, dwustopniowy model, którego pierwszy trzon (trzon indukcji leczenia) stanowiło drzewo decyzyjne (horyzont czasowy jednego roku), zaś drugi trzon (podtrzymywanie leczenia) był modelem Markowa.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. [REDACTED]

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

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. W ramach oszacowania kosztów leków uwzględniono odsetek pacjentów zmieniających dawkowanie z Q2W na Q4W. W modelu ponadto uwzględniono koszty monitorowania leczenia w ramach PL oraz poza nim. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uwzględniono również częstość występowania zaostrzeń i związane z nimi koszty leczenia w postaci stosowania silnych glikokortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Dodatkowo oszacowano także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności bazowe oraz użyteczności wynikające z odpowiedzi na leczenie biologiczne (tralokinumabem) lub BSC. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zaczerpnięto z badań ECZTRA 1 i 2, w których pomiarów z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L dokonano na początku badania, a następnie co dwa tygodnie (do 20 tygodnia) oraz w 28. i 32. tyg. odpowiednio w badaniach ECZTRA 1 i ECZTRA 2. Wyniki te zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L, a na ich podstawie oszacowano wartości użyteczności z wykorzystaniem brytyjskich norm *value set*. W modelu ekonomicznym zastosowano model regresji, którym oceniono

stopień w jakim odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu wpłynęła na zmianę oceny jakości życia względem pomiaru bazowego. Dodatkowo w analizie uwzględniono również odsetek pacjentów, którzy po wejściu w okres leczenia podtrzymującego traci korzyść z leczenia w wyniku zaprzestania przebywania w warunkach badania.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

[Redacted content]

Wnioski

[Redacted content]

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji tralokinumabu (Adtralza®) w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) [REDACTED]

[REDACTED], w ramach programu lekowego B.124. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

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

[REDACTED]. Szczegółowe informacje dotyczące tralokinumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Zgodnie z zapisem w ChPL, tralokinumab (Adtralza®) jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego (ChPL Adtralza). [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto dupilumab [REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów w postaci dupilumabu oraz BSC przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch osobnych dokumentach. Analizę minimalizacji kosztów dla porównania z dupilumabem (pacjenci z ciężkim AZS) przedstawiono w osobnym dokumencie (CMA 2023).

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

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

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

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo tralokinumabu (Adtralza®) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BSC) zostały ocenione w badaniu ECZTRA 6. Badanie ECZTRA-6 obejmowało młodzież w wieku 12-17 lat z umiarkowanym i ciężkim nasileniem AZS, trwającym co najmniej 1 rok. Do badania kwalifikowano pacjentów z EASI ≥ 16 . Mediana EASI wynosiła 28,0 w grupie z tralokinumabem oraz 27,2 w grupie kontrolnej (placebo). Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni.

Analiza wyników badań wykazała, że stosowanie tralokinumabu w monoterapii we wnioskowanej populacji chorych wiąże się z istotnie statystycznie większą skutecznością w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, w porównaniu do placebo, w tym m.in. pod względem: osiągnięcia poprawy w zakresie nasilenia AZS w ogólnej ocenie badacza w skali IGA na poziomie 0/1 (RR=4,12; p=0,008), 75-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=4,36; p<0,001), 50-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=3,73; p<0,001), 90-procentowej redukcji zmian AZS w skali EASI (RR=4,12; p=0,008), osiągnięcia co najmniej 4-punktowej poprawy nasilenia świądu w skali NRS (RR=7,50; p<0,001). U większości pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (tj. uzyskano IGA 0/1 lub EASI-75) w 16. tygodniu leczenia, bez stosowania leczenia ratunkowego, odpowiedź na leczenie utrzymywała się do 52. tygodnia badania, również bez stosowania jakiegokolwiek leczenia ratunkowego.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniu ECZTRA 6 nie wykazała istotnej różnicy między grupą przyjmującą tralokinumab a placebo w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego ogółem, zdarzenia niepożądanego specjalnego zainteresowania, czy w zakresie jakichkolwiek częstych zgłaszanych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup. Wyjątek stanowiła istotna statystycznie bezwzględna różnica ryzyka w zakresie wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, która odnotowana została częściej w grupie tralokinumabu w porównaniu do placebo. Profil bezpieczeństwa leczenia długoterminowego tralokinumabem był podobny do obserwowanego w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni.

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

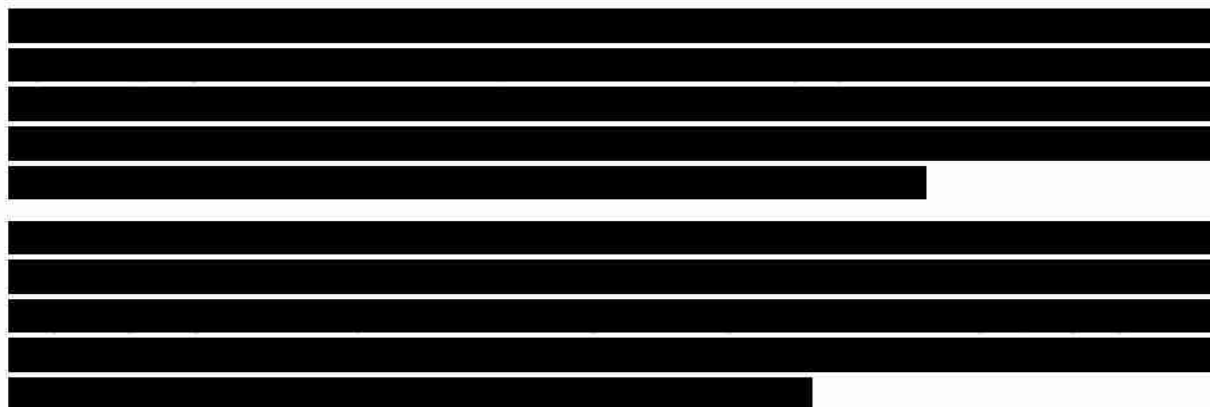
2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). [REDACTED]

2.3 Horyzont czasowy

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

2.4 Populacja



Charakterystykę populacji docelowej określono na podstawie danych z badania klinicznego tralokinumabu stosowanego w monoterapii, [redacted]

[redacted] Szczegóły parametrów charakterystyki populacji zestawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji.

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Średni wiek (lata)	[redacted]	[redacted]
Proporcja mężczyzn (%)	[redacted]	[redacted]

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

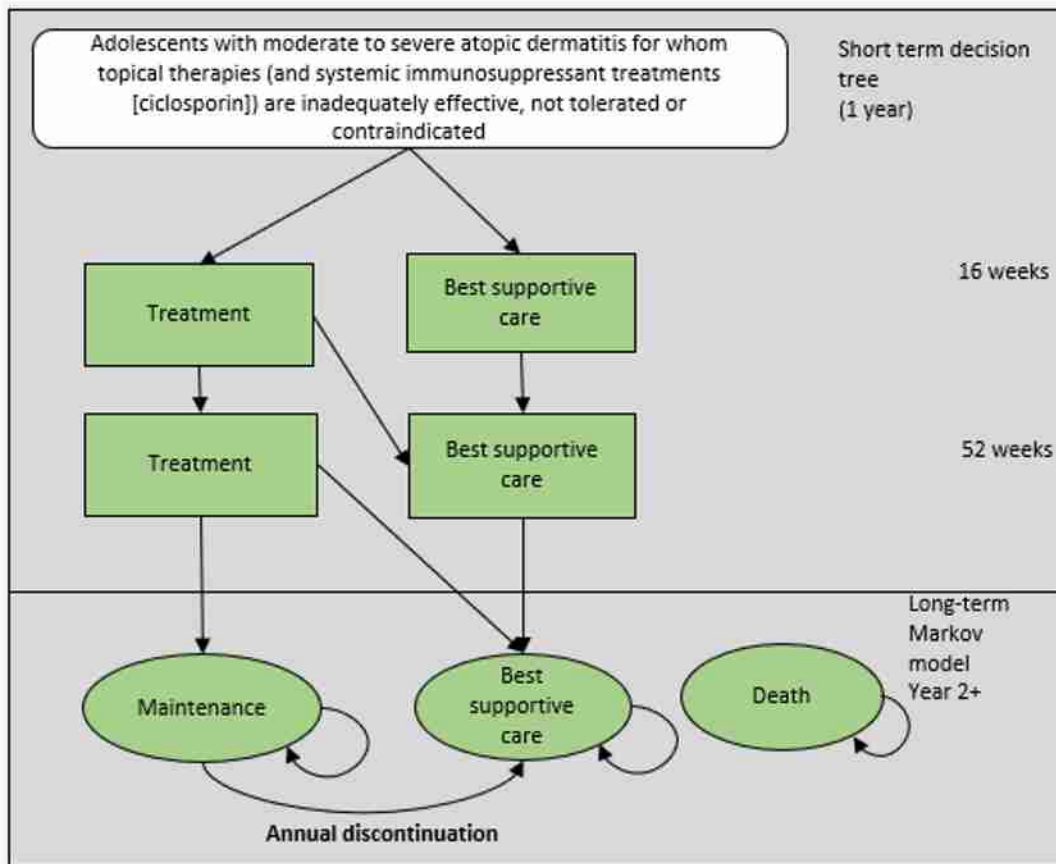
W programie Microsoft Excel 365® zaimplementowano model kohortowy, składający się najpierw z części w postaci drzewa decyzyjnego (pierwszy rok i weryfikacja odpowiedzi na leczenie po 16 i 52 tyg.) i później z modelu Markova z trzema stanami zdrowia (stan na leczeniu biologicznym, stan na leczeniu BSC,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

Model ekonomiczny w pierwszej części zawiera drzewo decyzyjne o rocznym horyzoncie czasowym opisujący tzw. okres indukcji leczenia (ang. *induction period*). Drzewo składa się z dwóch gałęzi (leczenie biologiczne: tralokinumab oraz najlepsza terapia podtrzymująca BSC). Po 16 tyg. następuje weryfikacja odpowiedzi na leczenie; chorzy uzyskujący odpowiedź pozostają na leczeniu biologicznym, a chorzy bez odpowiedzi przechodzą do terapii BSC. Kolejna weryfikacja następuje w 52 tyg.; pacjenci odpowiadający na leczenie przechodzą do stanu podtrzymywania leczenia (ang. *maintenance period*) w modelu Markova, natomiast

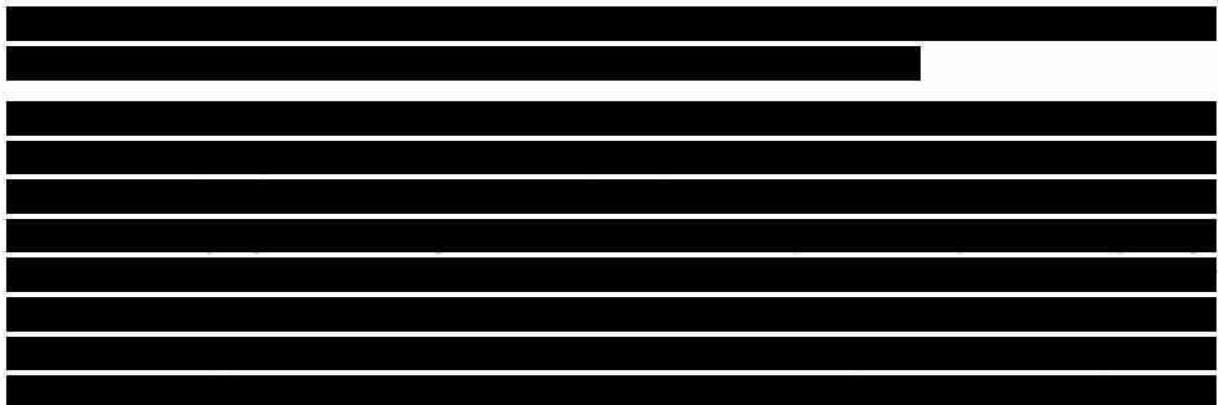
pacjenci bez odpowiedzi trafiają do stanu leczenia BSC. W modelu możliwe jest również wprowadzenie wariantu tzw. częściowej odpowiedzi, tj. kiedy pacjenci nie odpowiadają na leczenie po 16 tyg., ale w wyniku ponownej weryfikacji w 24 tyg. uzyskują odpowiedź na leczenie. Wariant, w którym wykorzystano także parametry kliniczne z 24 tyg., przetestowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

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

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu.



2.6 Komparator



2.7 Parametry kliniczne

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

2.7.1 Odpowiedzi na leczenie

2.7.1.1 Odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu leczenia

W scenariuszu podstawowym odpowiedź na leczenie oceniano w 16. tygodniu leczenia i określono jako odsetek pacjentów osiągających punkt końcowy EASI-75. Pozostałe punkty końcowe oceniano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. W Tab. 3 zaprezentowano wyniki dla porównania tralokinumabu z BSC na podstawie metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Tab. 3. Proporcje pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 6 po 16. tygodniu leczenia.

Leczenie	EASI-75	EASI-50	IGA 0/1
Tralokinumab	33,8%	50,9%	17,8%
BSC	7,9%	13,2%	4,1%

2.7.1.2 Utrzymanie odpowiedzi na leczenie w 52. tygodniu

Dane informujące o prawdopodobieństwie utrzymania odpowiedzi na leczenie w 52. tygodniu pod warunkiem uzyskania odpowiedzi w 16. tygodniu zostały oparte na danych z badań ECZTRA 1 i 2. W scenariuszu podstawowym wyniki dla 52. tygodnia zostały zaimplementowane do modelu z wykorzystaniem podejścia „warunkowego przerwania leczenia”, które zdefiniowano jako odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 16. tygodniu, którzy przerywali leczenie z jakiegokolwiek powodu przed 52. tygodniem. W scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano też drugie podejście zdefiniowane jako utrzymanie odpowiedzi, tj. odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu, a także odpowiadali na leczenie w 52. tygodniu.

Osoby, które w 16. tygodniu odpowiedziały na leczenie tralokinumabem w badaniach ECZTRA 1 i 2 zostały losowo przydzielone do grupy kontynuującej aktywne leczenie (w tym samym lub zmienionym schemacie dawkowania) lub do grupy przyjmującej placebo do końca 52. tygodnia. Aby oszacować warunkowe przerwanie leczenia w tych badaniach, wykorzystano liczbę pacjentów, którzy przerywali leczenie z jakiegokolwiek powodu między początkiem fazy ponownej randomizacji a 52. tygodniem. Aby oszacować trwałą odpowiedź z tych badań (sc. analizy wrażliwości) wykorzystano liczbę pacjentów, którzy osiągnęli EASI-75 w 52. tygodniu spośród tych, którzy odpowiadali na EASI-75 w 16. tygodniu. Do oszacowania warunkowego przerwania leczenia oraz trwałej odpowiedzi wykorzystano wyłącznie dane z ramion aktywnego leczenia.

Założono, że dane wejściowe informujące o warunkowym przerwaniu leczenia i trwałej odpowiedzi dla EASI-75 są takie same dla EASI-50 i IGA 0/1, które zostały włączone jako scenariusze analizy wrażliwości. Zestawienie proporcji pacjentów przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Proporcje pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu.

Leczenie	Proporcje pacjentów kontynuujących leczenie w 52 tyg.	Źródło
Warunkowe przerwanie leczenia		
Tralokinumab Q2W	92,0%	ECZTRA 1 i 2
Tralokinumab Q4W	88,7%	
BSC	86,0%	Zbiorcza analiza grupy placebo (ECZTRA 1 i 2, SOLO Continue)
Utrzymanie odpowiedzi		
Tralokinumab Q2W	57,3%	ECZTRA 1 i 2
Tralokinumab Q4W	50,4%	
BSC	28,5%	Zbiorcza analiza grupy placebo (ECZTRA 1 i 2, SOLO Continue)

2.7.1.3 Wariant częściowej odpowiedzi na leczenie

W scenariuszu analizy wrażliwości analizowano również wariant częściowej odpowiedzi na leczenie (Ryc. 2). Pacjenci, którzy po 16. tygodniu leczenia uzyskali odpowiedź zgodnie z punktem końcowym EASI-50, ale nie uzyskali odpowiedzi zgodnie z punktem EASI-75,

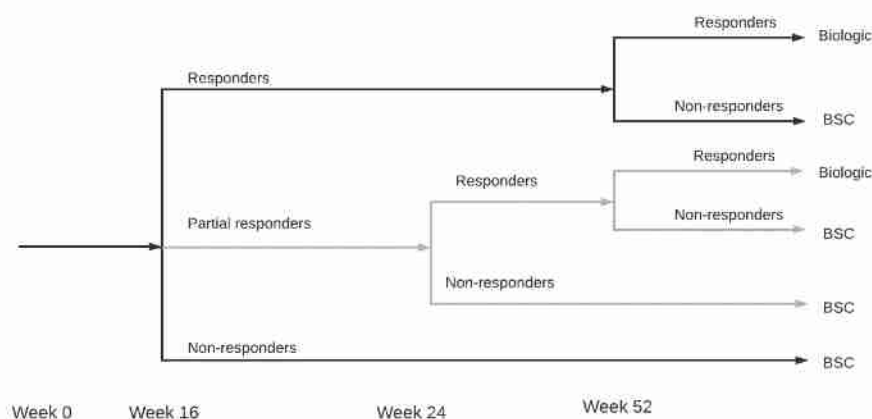
zostali ponownie oceniani w 24. tygodniu leczenia i do tego czasu leczeni tralokinumabem. Po 24. tygodniu pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodną z EASI-75 kontynuowali leczenie tralokinumabem do 52. tygodnia, a pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi przechodzili na leczenie BSC. Proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 24 tygodniu zamieszczono w Tab. 5. Dane zaczerpnięto z badania ECZTRA 6.

Dane o proporcjach pacjentów w 16. tyg. leczenia uzyskano z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie tralokinumabem obliczono stosując współczynnik korygujący obliczony na podstawie wyników odpowiedzi z ECZTRA 6 do odsetka pacjentów, którzy uzyskali EASI-75. Współczynnik korygujący (2,76) oszacowano, porównując szanse uzyskania EASI-50 (50/47) do szans na osiągnięcie EASI-75 (27/70) w ECZTRA 6.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 24. tyg. pod warunkiem częściowej odpowiedzi w 16. tyg. wzięto z otwartej części badania ECZTRA 6. Spośród częściowej odpowiedzi na tralokinumab podczas indukcji (n=37) 67,6% osiągnęło EASI-75 do 32. tyg.

W modelu założono także, że warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 52. tyg. jest takie same jak w przypadku podstawowym, to znaczy prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi jest niezależne od tego, czy została ona osiągnięta w 16. czy w 24. tyg. leczenia.

Ryc. 2. Schemat oceny odpowiedzi na leczenie w modelu ekonomicznym.



Tab. 5. Proporcje pacjentów z uzyskaniem częściowej odpowiedzi na leczenie.

Leczenie	16. tydzień leczenia		24. tydzień leczenia	52. tydzień leczenia
	EASI-50	EASI-75	EASI-75 wśród częściowo odpowiadających na leczenie	EASI-75
Tralokinumab Q2W	58,5%	33,8%	67,6%	92,0%
Tralokinumab Q4W	n/a	n/a	n/a	88,7%
BSC	n/a	7,9%	n/a	86,0%

2.7.2 Zakończenie leczenia

Pacjenci wchodzący do stanu podtrzymywania leczenia tralokinumabem mogą zakończyć leczenie z dwóch powodów. Po pierwsze w otwartym badaniu fazy przedłużonej ECZTEND odnotowano stałe roczne ryzyko zakończenia leczenia tralokinumabem. Badanie ECZTEND jest trwającym, jednoramiennym, otwartym badaniem kontynuacyjnym, w którym wszyscy pacjenci mieli możliwość stosowania miejscowych glikokortykosteroidów i brali udział w poprzednich badaniach tralokinumabu (ECZTRA 1-8 i TraSki). Roczny współczynnik przerwania leczenia tralokinumabem z jakiegokolwiek powodu, 12,3%, pochodzi z danych z dwóch lat obserwacji wśród pacjentów, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu macierzystym.

W analizie wrażliwości roczne wskaźniki przerwania leczenia dla tralokinumabu zostały obliczone przy założeniu tego samego podejścia warunkowego zakończenia leczenia jak opisane w Rozdz. 2.7.1.2.

Tab. 6. Roczne odsetki przerwania leczenia (an. wrażliwości)

Leczenie	Roczny odsetek przerwania leczenia	Źródło
Tralokinumab Q2W	11,4%	ECZTRA 1 i 2
Tralokinumab Q4W	15,9%	

W modelu założono również, że część pacjentów straci korzyść ze stosowanego leczenia biologicznego i przejdzie na leczenie BSC. Odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywali leczenie z powodu utraty odpowiedzi zaimplementowano uwzględniając dane z raportu NICE dla oceny dupilumabu (NICE TA534) i zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 7. Skumulowany odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywali leczenie tralokinumabem z powodu braku odpowiedzi.

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

2.7.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym uwzględniono występujące w badaniach zdarzenia niepożądane, nie miały one jednak wpływu na zmniejszenie użyteczności. Dane o częstotliwości zdarzeń pochodzą z badań klinicznych ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3, ECZTRA 6 i ECZTRA 7. Wyniki z badań poddano metaanalizie, a następnie oszacowano roczne współczynniki ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń. W modelu uwzględniono takie zdarzenia niepożądane jak: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, opryszczka jamy ustnej, ogólne zapalenie spojówek, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz trądzik. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Tralokinumab	BSC
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	11,2%	0,0%
Opryszczka jamy ustnej	3,4 %	5,9%
Ogólne zapalenie spojówek	26,2%	12,6%
Zakażenia górnych dróg oddechowych	22,9%	18,1%
Trądzik	2,1%	3,6%

2.7.4 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2019). Zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19. Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3. Przyjęto założenie, że ani atopowe zapalenie skóry, ani jego leczenie nie miały wpływu na ogólną śmiertelność.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty tralokinumabu (Adtralza®)

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

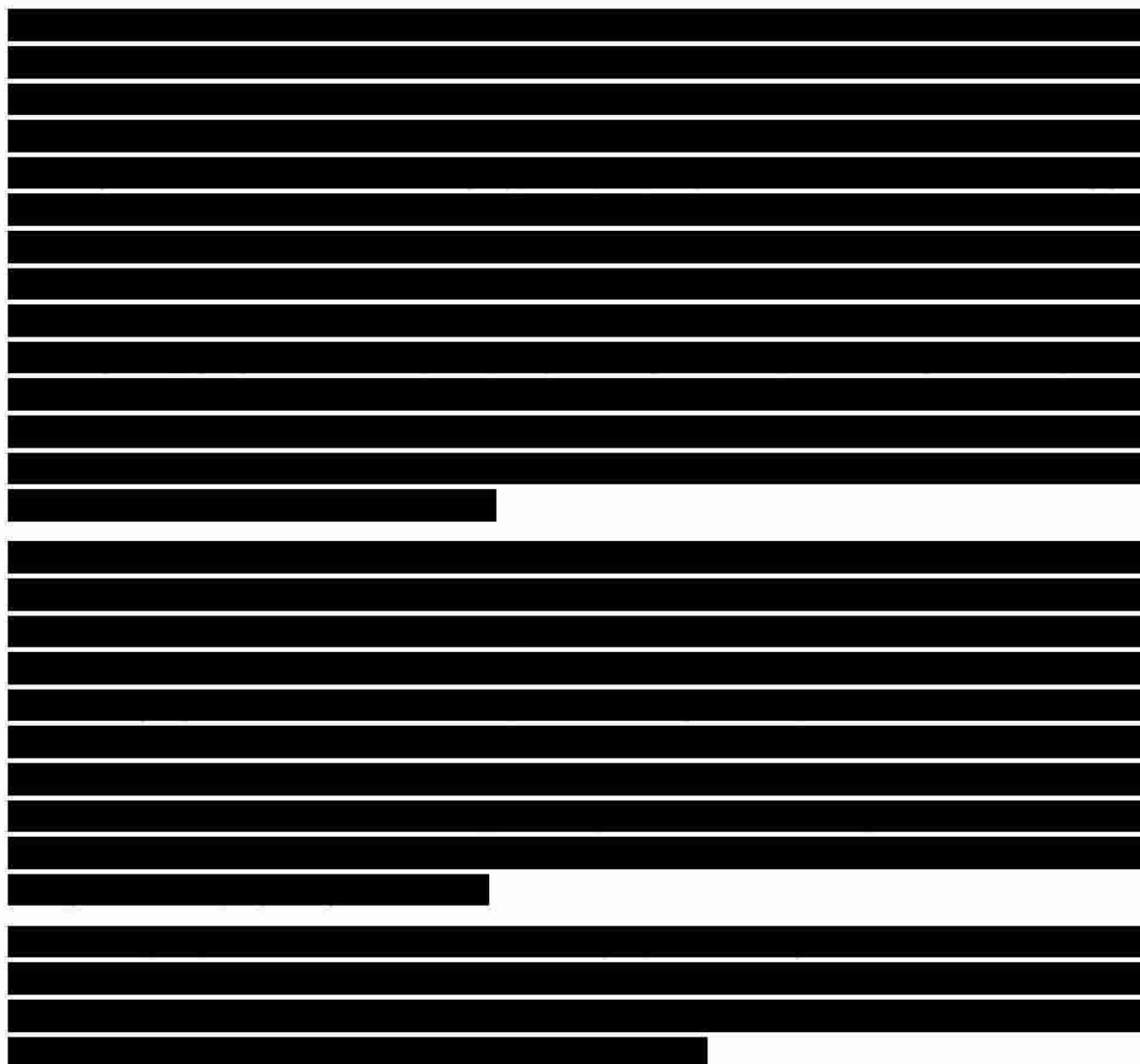
[REDACTED] Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

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

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

[REDACTED]

[REDACTED] Wstrzyknięcie może podać sobie sam pacjent, dlatego nie wliczano w tym przypadku kosztów podania. W modelu uwzględniono również możliwość, w której część pacjentów po 16 tyg. leczenia może zmniejszyć częstotliwość podań dawki do dawkowania co 4 tygodnie [REDACTED]



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

2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL (BIA 2023). Uwzględniono koszt kwalifikacji do PL (jednorazowy koszt, Tab. 10) oraz ryczałt roczny za diagnostykę i monitorowanie w PL (Tab. 13).

Na podstawie harmonogramu monitorowania w zapisie proponowanego programu lekowego założono, że wizyty kontrolne będą odbywały się co 3 miesiące (konserwatywnie założono taki koszt od początku PL, pomimo że pierwsza wizyta wg PL będzie po 16 tyg.). Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 11. W Tab. 12 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

[REDACTED]

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

Tab. 10. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1k]).

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

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 11. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 31/2023/DGL [Zał. 1k]).

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

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 12. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL tralokinumabu.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/rok	4
Koszt porady w PL (Tab. 11)	108,16 zł
Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL tralokinumabu	432,64 zł

Biorąc pod uwagę, że tralokinumab byłby refundowany w ramach PL połączonego z obecnie istniejącym PL B.124. „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” oraz uwzględniając zapis proponowanego programu lekowego dla tralokinumabu założono, że wycena diagnostyki w nowym, połączonym PL będzie taka sama jak obecna wycena diagnostyki dla PL B.124. Koszt roczny za diagnostykę zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1l]).

Kod	Nazwa	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000164	Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry	358,00

2.8.3 Koszty monitorowania poza PL

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

Koszt obejmujący wizyty kontrolne oszacowano jako koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 14). Łączne koszty roczne podsumowano w Tab. 15.

takrolimusu (0,1%). Na podstawie analizy NICE dla leku dupilumab przyjęto zużycie poszczególnych leku w leczeniu zaostrzenia (Tab. 17). Koszty klobetazolu oszacowano na podstawie danych refundacyjnych (DGL 2022), natomiast koszty takrolimusu na podstawie średniej ceny w aptece internetowej (Protopic®, maść 30 g). Szczegółowe obliczenia zamieszczono w modelu ekonomicznym.

Tab. 17. Zużycie leków w leczeniu zaostrzeń choroby.

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

Tab. 18. Sumaryczny koszt leczenia zaostrzeń choroby.

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

2.8.6 Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane z badań ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3, ECZTRA 6 i ECZTRA 7 (przeprowadzono metaanalizę tralokinumabu vs. placebo) (por. Rozdz. 2.7.3). Oszacowano roczne ryzyko wystąpienia zdarzenia oraz koszty: reakcji w miejscu wstrzyknięcia, opryszczki jamy ustnej, ogólnego zapalenia spojówek, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz trądziku. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

2.8.6.1 Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

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

2.8.6.2 Opryszczka jamy ustnej

W modelu założono, że wystąpienie opryszczki jamy ustnej będzie wiązało się z odbyciem wizyty ambulatoryjnej (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Tab. 20) oraz leczeniem acyklovirem. Zgodnie z ChPL leku Hascovir (zawiesina doustna) leczenie zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki polega na podaniu acicloviru w dawce 1000 mg na dobę przez 5 dni (ChPL Hascovir). Koszt opakowania preparatu Hascovir w formie zawiesiny doustnej (400 mg/5 ml) oszacowano na podstawie ceny w aptece internetowej (doz.pl). Szczegółowe oszacowanie kosztu leczenia opryszczki jamy ustnej przedstawiono w Tab. 19 i w modelu ekonomicznym.

Tab. 19. Oszacowanie kosztu leczenia opryszczki jamy ustnej.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczenia (NFZ) [zł]	Koszty świadczenia (Wspólna) [zł]
Wizyta ambulatoryjna (W11, Tab. 20)		44,00 zł
Acyklovir	0,00 zł	18,20 zł
Łącznie [zł]	44,00 zł	62,20 zł

Tab. 20. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).

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

2.8.6.3 Ogólne zapalenie spojówek

W modelu założono, że zapalenie spojówek będzie się wiązało z wizytą ambulatoryjną (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Tab. 20) oraz leczeniem w postaci kropeł do oczu (uwzględniono preparaty zawierające ketotifen lub ektoinę, koszt oszacowany w modelu ekonomicznym).

Tab. 21. Podsumowanie kosztu leczenia zapalenia spojówek.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczenia (NFZ) [zł]	Koszty świadczenia (Wspólna) [zł]
Wizyta ambulatoryjna (W11, Tab. 20)		44,00 zł
Krople do oczu	0,00 zł	29,44 zł
Łącznie [zł]	44,00 zł	73,44 zł

2.8.6.4 Infekcja górnych dróg oddechowych

W modelu założono, że infekcja górnych dróg oddechowych będzie się wiązała z wizytą ambulatoryjną (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Tab. 20).

Tab. 22. Podsumowanie kosztu leczenia infekcji górnych dróg oddechowych.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczenia (NFZ) [zł]	Koszty świadczenia (Wspólna) [zł]
Wizyta ambulatoryjna (W11, Tab. 20)		44,00 zł

2.8.6.5 Trądzik

W modelu założono, że trądzik będzie związany z wizytą ambulatoryjną (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Tab. 20).

Tab. 23. Podsumowanie kosztu leczenia trądziku.

Rodzaj świadczenia	Koszty świadczenia (NFZ) [zł]	Koszty świadczenia (Wspólna) [zł]
Wizyta ambulatoryjna (W11, Tab. 20)		44,00 zł

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W badaniu klinicznym ECZTRA 6 nie oceniano punktów końcowych związanych z oceną jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D, dlatego na potrzeby niniejszego modelu wartości użyteczności zaimplementowano na podstawie pomiarów przeprowadzonych w populacji dorosłych. W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności bazowe oraz użyteczności wynikające z odpowiedzi na leczenie biologiczne (tralokinumabem) lub BSC. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) zaczerpnięto z badania ECZTRA 1 oraz ECZTRA 2, w których pomiarów z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L dokonywano na początku badania, a następnie co dwa tygodnie (do 20 tygodnia) oraz w 28. i 32. tyg. odpowiednio w badaniach ECZTRA 1 i ECZTRA 2. Wyniki te zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L z wykorzystaniem algorytmu van Hout 2012 (van Hout 2012). Wartości użyteczności oszacowano w oparciu o brytyjskie normy *value set*.

W modelu ekonomicznym zastosowano model regresji, którym oceniono stopień w jakim odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu wpłynęła na zmianę oceny jakości życia względem pomiaru bazowego. Zgodnie z algorytmem zmiana wyniku oceny jakości życia (EQ-5D) od wartości bazowej do oceny po 16. tygodniach leczenia była modelowana jako funkcja uzyskania odpowiedzi klinicznej (zdefiniowanej przez wybrany punkt końcowy: EASI-50, EASI-75 lub IGA 0/1), wieku, płci oraz zmiany w najniższej ocenie świądu. Następnie dla wyników z badań ECZTRA 1 i 2 zaimplementowano model efektów mieszanych. Oszacowane współczynniki parametrów z modelu zamieszczono w [REDACTED].

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

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

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

██

██	██	██
██	██	██

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

██

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

██

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

ostatecznie na leczenie lub stracą odpowiedź, otrzymają wartość użyteczności jak dla braku odpowiedzi na leczenie BSC.

W modelu ekonomicznym założono, że po wejściu w okres leczenia podtrzymującego część pacjentów na leczeniu BSC i leczeniu tralokinumabem traci korzyść z leczenia w wyniku zaprzestania przebywania w warunkach badania. Przyjęto, że odsetek ten jest znacznie wyższy dla pacjentów w ramieniu BSC, przy czym zakłada się, że wszyscy pacjenci utracą poprawę jakości życia do 5. roku leczenia podtrzymującego. Uzasadnienie takiego założenia bazuje na kryteriach włączenia do badań klinicznych, w których, aby zakwalifikować się do leczenia biologicznego, pacjent musiał wykazać niewystarczającą odpowiedź na leczenie BSC. Stąd oczekuje się, że pacjenci ci powrócą do swojej wyjściowej oceny jakości życia. W Tab. 28 pokazano zmieniające się w ciągu pierwszych pięciu lat leczenia podtrzymującego odsetki pacjentów, którzy utracili korzyści z leczenia. Utrata korzyści z leczenia jest również modelowana dla pacjentów leczonych tralokinumabem, ale w wolniejszym tempie. Zakłada się, że pacjenci którzy tracą odpowiedź kończą leczenia i przechodzą do ramienia BSC (por. Tab. 7).

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

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

2.10 Zestawienie parametrów modelu

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

Tab. 29. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość	
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%

Parametr		Założenie/Wartość
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ, wspólna
Horyzont analizy		Dożywotni
Długość cyklu w modelu		Rok (w części Modelu Markova)
Charakterystyka populacji		
[REDAKTOWANE]		
Średni wiek (lata)		[REDAKTOWANE]
Proporcja mężczyzn (%)		[REDAKTOWANE]
Parametry kliniczne		
Proporcje pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 16 tyg. leczenia (EASI-75)	Tralokinumab	33,8%
	BSC	7,9%
Zakończenie leczenia przed 52 tyg. pod warunkiem uzyskania odpowiedzi w 16. tyg. (EASI-75)	Tralokinumab Q2W	92,0%
	Tralokinumab Q4W	88,7%
	BSC	86,0%
Roczny współczynnik zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności		12,3%
Odsetki pacjentów, którzy przerywali leczenie podtrzymujące tralokinumabem z powodu braku odpowiedzi		Tab. 7
Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych		Tab. 8
Ryzyko zgonu		Aneks 7.3
Parametry kosztowe		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty kwalifikacji do PL		338,00 zł (Tab. 10)
Koszt porady ambulatoryjnej w PL		108,16 zł (Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)
Liczba porad w PL (na rok)		4 (Tab. 12)
Ryczałt roczny za diagnostykę w PL		358,00 zł (Tab. 13)
Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia		75,00 zł (Tab. 14)
Liczba wizyt po zakończeniu leczenia (na rok)		4 (Tab. 15)
Roczny koszt zastosowania emolientów (BSC)		4 458,39 zł (Tab. 16 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)
Koszty leczenia zaostrzeń	p. NFZ	33,10 zł (Tab. 18)
	p. Wspólna	176,55 zł (Tab. 18)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Opryszczka jamy ustnej	p. NFZ	44,00 zł (Tab. 19)

Parametr		Założenie/Wartość
	p. Wspólna	62,20 zł (Tab. 19)
Ogólne zapalenie spojówek	p. NFZ	44,00 zł (Tab. 21)
	p. Wspólna	73,441 zł (Tab. 21)
Infekcja górnych dróg oddechowych	p. NFZ	44,00 zł (Tab. 22)
	p. Wspólna	44,00 zł (Tab. 22)
Trądzik	p. NFZ	44,00 zł (Tab. 23)
	p. Wspólna	44,00 zł (Tab. 23)
Użyteczności		
[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odsetek pacjentów na leczeniu BSC, którzy utracili korzyść z leczenia		Tab. 28

2.11 Analiza progowa

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

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

2.12 Analiza wrażliwości

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

Tab. 30. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Częściowa odpowiedź na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Uwzględnienie wariantu uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie: EASI-50 (częściowa) i EASI-75 (pełna)	Uwzględnienie w ramach odpowiedzi na leczenie wariantu z częściową odpowiedzią wg kryterium EASI
(EASI-50) Definicja odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-50	Uwzględnienie pozostałych punktów końcowych z badań klinicznych stanowiących definicję odpowiedzi na leczenie
(IGA 0/1) Definicja odpowiedzi na leczenie	Definicja odpowiedzi na leczenie: EASI-75	Definicja odpowiedzi na leczenie: IGA 0/1	
Utrzymanie odpowiedzi na leczenie w 52. tyg.	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi bazujące na odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 16. tyg., którzy przegrali leczenie przed 52. tyg. (warunkowe przerwanie leczenia)	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi bazujące na odsetku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tyg., a także odpowiadali na leczenie w 52. tyg. (utrzymanie odpowiedzi)	Sprawdzenie innego sposobu oszacowania proporcji pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie w 52. tyg.
Zakończenie leczenia	(12,3%) Roczny współczynnik przerwania leczenia z dwóch lat obserwacji pacjentów w badaniu ECZTEND, którzy osiągnęli EASI-75 w badaniu macierzystym	Roczne współczynniki przerwania leczenia na podstawie podejścia warunkowego przerwania leczenia (Rozdz. 2.7.1.2)	Sprawdzenie innego sposobu oszacowania proporcji pacjentów przerywających leczenie tralokinumabem
Odsetek pacjentów przechodzących na dawkowanie Q4W po 16. tyg. leczenia (wariant max)	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów przechodzących na dawkowanie Q4W po 16.	██████████	██████████	

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

2.13 Analiza probabilistyczna

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

Tab. 31. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

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

2.14 Dyskontowanie

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

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

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

2.15.2 Walidacja konwergencji

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

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

Tab. 32. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej.

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

Tab. 33. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

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

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

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

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

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

[Redacted text block]

Wyniki analizy progowej przedstawiono w [Redacted].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości



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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

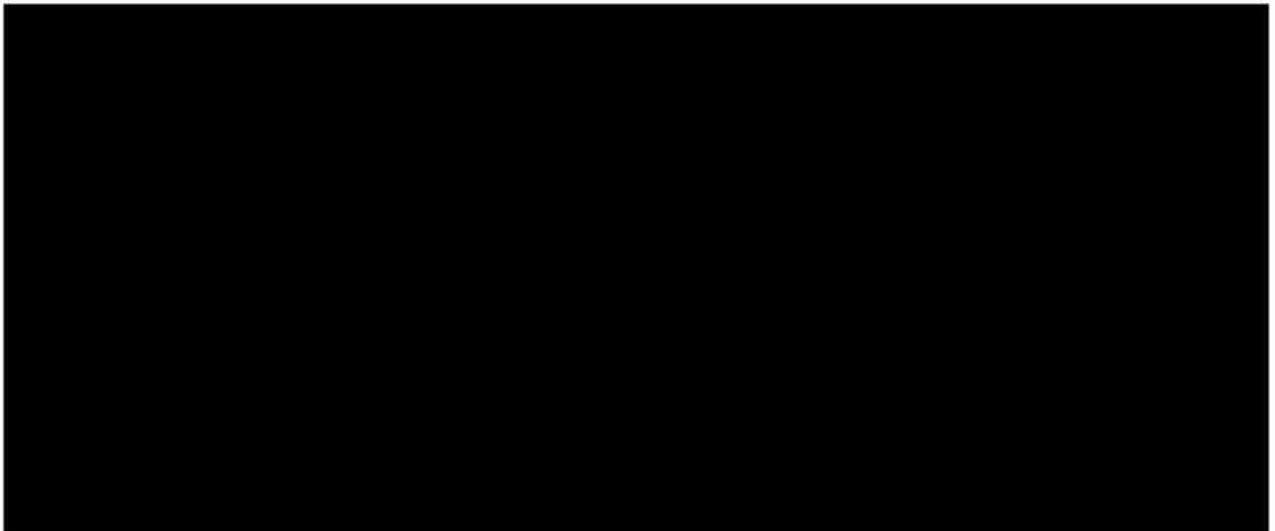
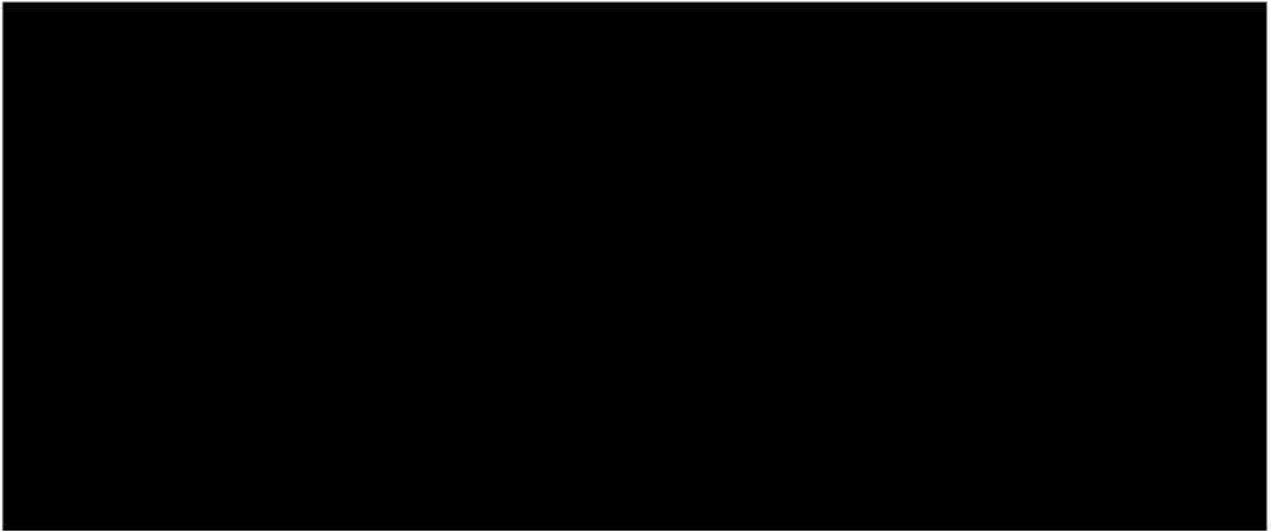
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Large redacted area]



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest wybór jednego (EASI-75) z trzech punktów końcowych wskazujących na wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniu ECZTRA 6. Punkt końcowy EASI-75 był jednak pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu klinicznych. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych przetestowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości, jednak zmiana tych założeń nie zmieniła końcowych wniosków z analizy.

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

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

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano kohortowy, dwustopniowy model, którego pierwszy trzon (trzon indukcji leczenia) stanowiło drzewo decyzyjne (horyzont czasowy jednego roku), zaś drugi trzon (podtrzymywanie leczenia) był modelem Markowa z cyklami długości jednego roku i z zaimplementowaną korektą połowy cyklu.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Parametry kliniczne w modelu, tj. parametry służące do określenia prawdopodobieństwa przejść między określonymi stanami zdrowia (odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi) zostały ocenione na podstawie metaanalizy sieciowej wyników z badań ECZTRA 6 oraz ECZTRA 1 i 2, przeprowadzonej przez autorów modelu (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). W modelu ekonomicznym zaimplementowano wyniki odpowiedzi na leczenie w 16. tyg. i utrzymanie odpowiedzi w 52. tyg. terapii. Uwzględniono również odsetek pacjentów przerywających każdego roku leczenie z powodu braku odpowiedzi. Parametry modelu określały również najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, a także populacyjne ryzyko zgonu w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. W ramach oszacowania kosztów leków uwzględniono odsetek pacjentów zmieniających dawkowanie z Q2W na Q4W. W modelu ponadto uwzględniono koszty monitorowania leczenia w ramach PL oraz poza nim.

W analizie uwzględniono również częstość występowania zaostrzeń i związane z nimi koszty leczenia w postaci stosowania silnych glikokortykosteroidów i miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Dodatkowo oszacowano także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym zaimplementowano użyteczności bazowe oraz użyteczności wynikające z odpowiedzi na leczenie biologiczne (tralokinumabem) lub BSC. Wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zaczerpnięto z badań ECZTRA 1 i 2, w których pomiarów z użyciem kwestionariusza EQ-5D-5L dokonano na początku badania, a następnie co dwa tygodnie (do 20 tygodnia) oraz w 28. i 32. tyg. odpowiednio w badaniach ECZTRA 1 i ECZTRA 2. Wyniki te zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L, a na ich podstawie oszacowano wartości użyteczności z wykorzystaniem brytyjskich norm value set. W modelu ekonomicznym zastosowano model regresji, którym oceniono stopień w jakim odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu wpłynęła na zmianę oceny jakości życia względem pomiaru bazowego. Dodatkowo w analizie uwzględniono również odsetek pacjentów, którzy po wejściu w okres leczenia podtrzymującego traci korzyść z leczenia w wyniku zaprzestania przebywania w warunkach badania.

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

[Redacted text block]

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. [Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Wnioski

[Redacted content]

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

- MEDLINE (PubMed): do 20.12.2022 (aktualizacja 26.04.2023 r.);
- Embase (embase.com): 20.12.2022 (aktualizacja 26.04.2023 r.).

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

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

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

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

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 7).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
<i>Populacja:</i>	█ █

<i>Rodzaj interwencji:</i>	tralokinumab
<i>Komparator</i>	BSC (placebo)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 20.12.2022 r. (aktualizacja na dzień 26.04.2023 r.).

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

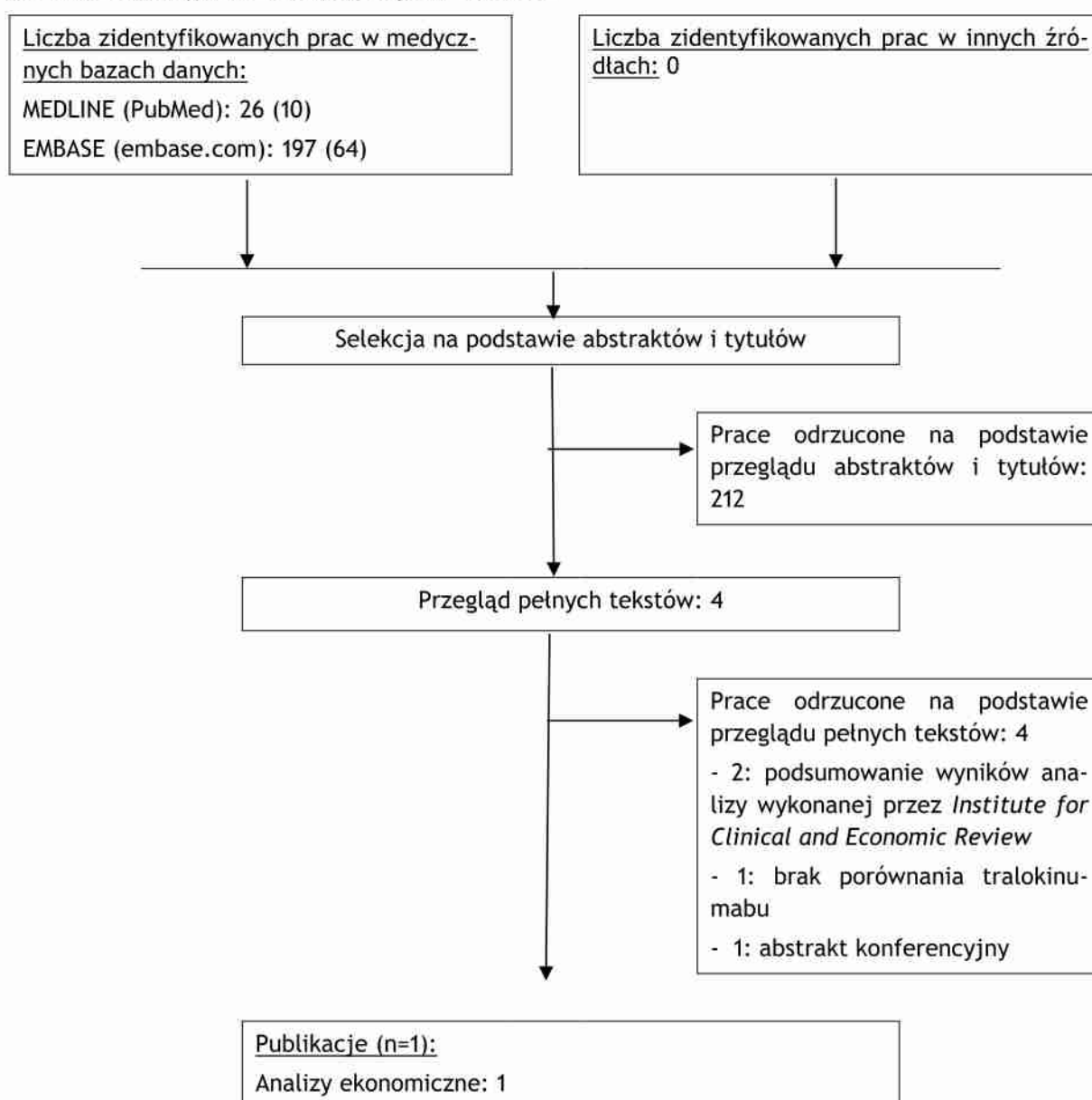
30	cua[Text Word]	1 648
31	utilit*[Text Word]	256 157
32	markov*[Text Word]	35 001
33	„monte carlo”[Text Word]	66 590
34	„decision tree”[Text Word]	11 414
35	„decision model”[Text Word]	2 185
36	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 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
38	#6 and #36 Filters: from 2022 - 2023 (Aktualizacja)	10

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 20.12.2022 r. (aktualizacja na dzień 26.04.2023 r.).

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
32	#31 AND (2022:py OR 2023:py) (Aktualizacja)	64

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych tralokinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



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

Tab. 48. Włączone analizy ekonomiczne.

Publikacja	Przypis
Atlas 2021	Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et al. JAK Inhibitors and Monoclonal Antibodies for the Treatment of Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value; Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, July 9, 2021. https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline [dostęp: 26.04.2023].

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

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

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

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

- MEDLINE (PubMed): do 06.09.2022 (aktualizacja 26.04.2023 r.);

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

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

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 8).

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

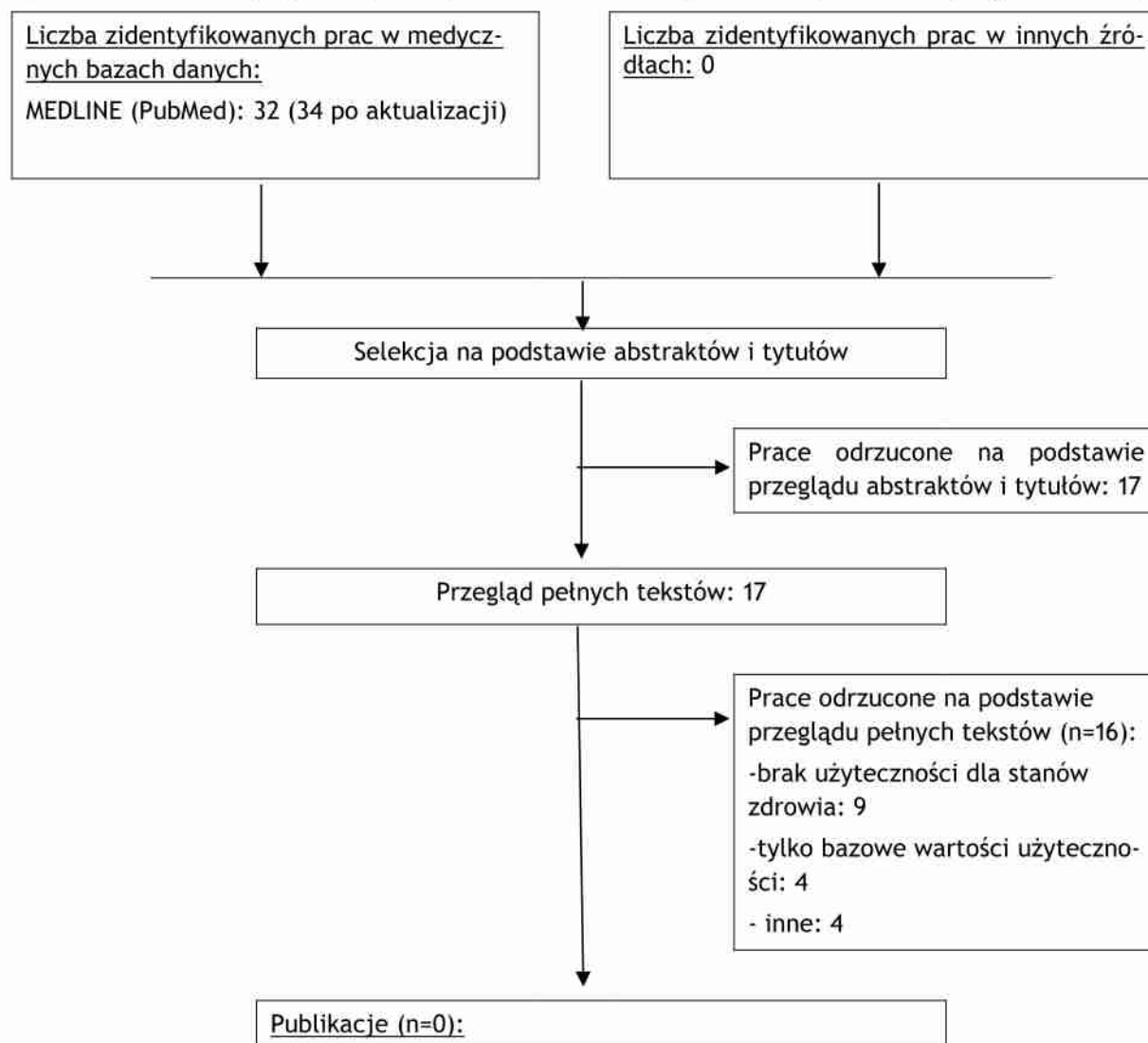
<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	pacjenci z atopowym zapaleniem skóry
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia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

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

Tab. 50. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 6.09.2022 (aktualizacja na dzień 26.04.2023 r.).

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

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



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

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Andersen L, Nyeland ME, Nyberg F. Higher self-reported severity of atopic dermatitis in adults is associated with poorer self-reported health-related quality of life in France, Germany, the U.K. and the U.S.A. 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 life in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2022 Jan;121(1 Pt 2):269-277.	Tylko bazowe wartości użyteczności.

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

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Yoo J, Koo HYR, Han K, Lee YB. Impairment of Quality of Life and Mental Health Status in Adult-Onset Atopic Dermatitis. <i>Ann Dermatol</i> . 2022 Aug;34(4):278-286.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Yosipovitch G, de Bruin-Weller M, Armstrong A, Wu JJ, Herranz P, Thaçi D, Delevry D, Bagousse GB, Zhang R, Shumel B, Rossi AB, Chao J. Dupilumab Treatment Provides Sustained Improvements Over 2 Years in Symptoms and Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2021 Dec;11(6):2147-2157.	Brak użyteczności dla stanów zdrowia.
Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2017 Jun;7(2):243-248.	Brak użyteczności dla wszystkich dostępnych w modelu stanów zdrowia (brak danych dla nieodpowiadających na leczenie, brak danych dla placebo).

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (Tab. 52). Ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r. oraz w 2021 r., spowodowane pandemią COVID-19, zdecydowano się zastosować dane z 2019 r.

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

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

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

7.4 Koszty substancji czynnych w ramach BSC

Tab. 53. Koszty emolientów.

Nazwa	Koszt opakowania [zł]	Koszt zużycia tygodniowego (350g)*	Koszt roczny [zł]
XeraCalm A.D, Balsam uzupełniający lipidy, 200ml	45,29	79,26 zł	4 121,39 zł
XeraCalm A.D. Krem uzupełniający lipidy, 200ml	58,79	102,88 zł	5 349,89 zł
Allergoff atopy, Powleka- jąco barierowy krem do ciała, 75 ml	26,89	125,49 zł	6 525,31 zł
Oillan med+, Balsam in- tensywnie natłuszczający, 200 ml	19,19	33,58 zł	1 746,29 zł
Mustela Stelatopia, bal- sam emolient od urodze- nia, 200 ml + krem emo- lient, 200 ml gratis	49,99	87,48 zł	4 549,09 zł
Średni koszt roczny [zł]			4 458,39 zł

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

7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 54 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.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2022) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2023 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

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









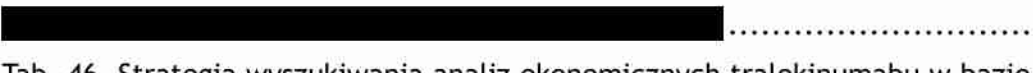
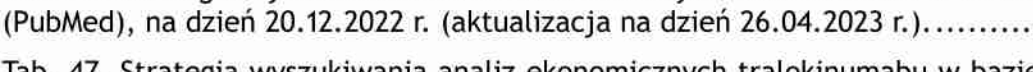
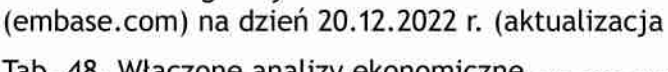
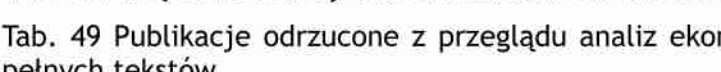
Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu.	11
Ryc. 2. Schemat oceny odpowiedzi na leczenie w modelu ekonomicznym.	14
Ryc. 3. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS (p. NFZ).	42
Ryc. 4. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS (p. NFZ).	43
Ryc. 5. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS (p. wspólna).	43
Ryc. 6. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS (p. wspólna).	43
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych tralokinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	51
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).	54

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji.	10
Tab. 3. Proporcje pacjentów osiągających wybrane punkty końcowe na podstawie wyników ECZTRA 6 po 16. tygodniu leczenia.....	12
Tab. 4. Proporcje pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu.	13
Tab. 5. Proporcje pacjentów z uzyskaniem częściowej odpowiedzi na leczenie.	14
Tab. 6. Roczne odsetki przerwania leczenia (an. wrażliwości).....	15
Tab. 7. Skumulowany odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywali leczenie tralokinumabem z powodu braku odpowiedzi.	15
Tab. 8. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	16
.....	18
Tab. 10. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1k]).	19
Tab. 11. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 31/2023/DGL [Zał. 1k]).	19
Tab. 12. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL tralokinumabu.	19
Tab. 13. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1l]).	19
Tab. 14. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).	20
Tab. 15. Podsumowanie rocznego kosztu wizyt ambulatoryjnych w ramach monitorowania leczenia poza PL.	20
Tab. 16. Roczny koszt zastosowania emolientów.	20
Tab. 17. Zużycie leków w leczeniu zaostrzeń choroby.	21
Tab. 18. Sumaryczny koszt leczenia zaostrzeń choroby.	21
Tab. 19. Oszacowanie kosztu leczenia opryszczki jamy ustnej.....	22
Tab. 20. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]).	22
Tab. 21. Podsumowanie kosztu leczenia zapalenia spojówek.	22
Tab. 22. Podsumowanie kosztu leczenia infekcji górnych dróg oddechowych.	22
Tab. 23. Podsumowanie kosztu leczenia trądziku.	23
.....	23
.....	24
.....	24
.....	25

Tab. 28. Skumulowany odsetek pacjentów na leczeniu BSC, którzy utracili korzyść z leczenia w kolejnych latach leczenia podtrzymującego.	25
Tab. 29. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	25
Tab. 30. Scenariusze analizy wrażliwości.	28
Tab. 31. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.....	30
Tab. 32. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej.	31
Tab. 33. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.	31
	34
	34
	35
	35
	35
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	42
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 20.12.2022 r. (aktualizacja na dzień 26.04.2023 r.).....	49
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych tralokinumabu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 20.12.2022 r. (aktualizacja na dzień 26.04.2023 r.).....	50
Tab. 48. Włączone analizy ekonomiczne.	52
Tab. 49 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	52
Tab. 50. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 6.09.2022 (aktualizacja na dzień 26.04.2023 r.).....	53
Tab. 51. Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	54
Tab. 52. Tablice trwania życia (GUS 2019).	57
Tab. 53. Koszty emolientów.	59
Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	60

Bibliografia

- AOTMiT 11/2022 Analiza ekonomiczna do zlecenia 11/2022 „Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z atopowym zapaleniem skóry”
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/011/AW/AW_OT_4231.2.2022_Rinvoq_AnalizaEkonomiczna.pdf [dostęp: 20.04.2023].
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.
- 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: 26.04.2023].
- ChPL Adtralza Charakterystyka Produktu Leczniczego Adtralza®
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.04.2022].
- ChPL Hascovir Charakterystyka Produktu Leczniczego Hascovir® 400 mg/5 ml, zawiesina doustna.
- DGL 2022 NFZ. Raport refundacyjny za okres styczeń-grudzień 2022 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html> [dostęp: 20.04.2023].
- ECZTRA 1 i 2 Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. 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). *The British journal of dermatology*. 2021;184(3):437-449.
- 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. et 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.
- ECZTRA 7 Gutmuth J, Pink AE, Worm M, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*. 2022 Mar;186(3):440-452.

GUS 2019	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2019 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html [dostęp: 20.04.2023].
GUS 2022	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html [dostęp: 22.04.2023].
NICE TA534	National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal: Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [TA534], 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/ [dostęp: 20.04.2022].
Nowicki 2019	Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia. Przegląd Dermatologiczny 2019;106:354-371.
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.
SOLO Continue	Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol.</i> 2020 Feb 1;156(2):131-143.
Van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health.</i> 2012;15(5):708-715.
Zarządzenie 31/2023/DGL [Zał. 1k, 1l]	Załącznik Nr 1k, 1l do zarządzenia Prezesa NFZ nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL [dostęp: 20.04.2023].
Zarządzenie 57/2023/DSOZ [Zał. 5a]	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 20.04.2023].