

# *Toctino* *(alitretynoina)*

*w leczeniu dorosłych chorych  
z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.1**

**Kraków 2017**

**Wykonawca:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wersja 1.1** – Analiza uzupełniona dnia 25 maja 2018 w celu spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

## Spis treści

Streszczenie .....	6
Wykaz skrótów .....	10
1. Analiza ekonomiczna .....	12
1.1. Wprowadzenie .....	13
1.2. Cel analizy .....	13
1.3. Problem decyzyjny .....	13
1.3.1. Populacja .....	14
1.3.2. Oceniana interwencja .....	14
1.3.3. Komparatory .....	15
1.3.4. Punkty końcowe / efekty zdrowotne .....	18
1.3.5. Aktualny sposób finansowania leku Toctino i wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
1.4. Metodyka analizy .....	22
1.4.1. Strategia analityczna .....	22
1.4.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	22
1.4.3. Perspektywa analizy .....	23
1.4.4. Horyzont czasowy .....	24
1.4.5. Dyskontowanie .....	24
1.4.6. Opis modelu ekonomicznego .....	25
1.4.7. Dane wejściowe modelu .....	28
1.4.8. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	68
1.4.9. Walidacja modelu .....	76
1.5. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	77
1.5.1. Metodyka .....	77
1.5.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	79
1.5.3. Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA .....	81
1.6. Wyniki analizy podstawowej .....	85
1.6.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	85
1.6.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności .....	91
1.6.3. Analizy progowa .....	98
1.7. Analiza wrażliwości .....	101

1.7.1.	Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości (AW).....	101
1.7.2.	Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	107
1.7.3.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości .....	114
1.7.4.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	221
1.8.	Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.....	228
1.9.	Dyskusja.....	229
1.10.	Ograniczenia analizy .....	231
1.11.	Wnioski końcowe .....	233
2.	Piśmiennictwo .....	234
3.	Załączniki .....	238
3.1.	Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.....	239
3.2.	Wyniki badania ankietowego .....	242
3.3.	Projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)” 245	
3.4.	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia.....	249
3.5.	Skuteczność leczenia alitretynoiną i placebo – dane szczegółowe z badań RCT .....	256
3.6.	Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg i SoC w badaniach RCT .....	258
3.7.	Parametry przyjęte w analizie wrażliwości .....	259
3.7.1.	Skuteczność alitretynoiny.....	259
3.7.2.	Skuteczność komparatorów .....	260
3.7.3.	Czas leczenia.....	263
3.7.4.	Uwzględnienie przerwania terapii z innych przyczyn (niż kryteria odpowiedzi na leczenie) 264	
3.8.	Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania alitretynoiny z innymi terapiami systemowymi.....	265
3.8.1.	Alitretynoina (Toctino) vs PUVA .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
3.8.2.	Alitretynoina (Toctino) vs acytretyna .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
3.8.3.	Alitretynoina (Toctino) vs azatiopryna .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
3.8.4.	Alitretynoina (Toctino) vs cyklosporyna .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
3.9.	Ceny badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców.....	282
3.10.	Średnia cena emolientów.....	284

3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu .....	285
3.12. Spis tabel .....	286
3.13. Spis wykresów .....	292

## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Toctino (alitretynoina w postaci kapsułek miękkich 10 mg i 30 mg) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (sCHE), który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o., w związku z wnioskiem o umieszczenie produktów leczniczych:

- Toctino kapsułki miękkie 30 mg (EAN 5909990821891),
- Toctino kapsułki miękkie 10 mg (EAN 5909990821860),

w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego.

#### Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Toctino przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę, adaptowanego do warunków polskich m.in. w zakresie: kosztów leków i świadczeń, zużycia zasobów, oszacowania parametrów klinicznych i dyskontowania. Na potrzeby adaptacji polskiej, model globalny – zawierający wyłącznie porównanie alitretynoiny z placebo – poszerzono o dodatkowe komparatory: PUVA, acytretynę, azatioprynę i cyklosporynę. Przeprowadzono także przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w wyprysku rąk, na podstawie którego wybrano zestawy użyteczności w analizie podstawowej i wariantach analizy wrażliwości.

Wykorzystany model, skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, ma strukturę kohortowego modelu Markowa z wzajemnie wykluczającymi się

stanami zdrowotnymi zależnymi od stopnia nasilenia choroby wg skali Physicians Global Assessment (PGA): całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych; łagodny; umiarkowany; ciężki oraz dwoma stanami po zakończeniu fazy leczenia: remisja zmian chorobowych i CHE oporny na leczenie. Długość cyklu obliczeniowego w modelu wynosi 4 tygodnie. W analizie podstawowej przyjęto 10-letni horyzont czasowy dla oceny kosztów i wyników zdrowotnych.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Toctino ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli chorzy na przewlekły wyprysk rąk o nasileniu ciężkim, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosterydami miejscowymi.

Jako podstawowy komparator dla alitretynoiny w analizie ekonomicznej przyjęto leczenie wyłącznie miejscowe (odpowiednik placebo w badaniach RCT).

W celu spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono także analizę porównawczą alitretynoiny względem dodatkowych komparatorów tj. innych terapii systemowych, które mogą być stosowane w leczeniu wyprysku rąk, szczególnie po niepowodzeniu I linii leczenia (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA). Należy przy tym zaznaczyć, że żadna spośród alternatywnych technologii medycznych nie jest refundowana ściśle we wnioskowanym wskazaniu („ciężki przewlekły wyprysk rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego”) – zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna i acytretyna) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mo-

głyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej. W związku z powyższym – oraz mając na uwadze brak wiarygodnych dowodów klinicznych skuteczności komparatorów w rozważanym wskazaniu – ocena opłacalności alitretynoiny względem innych terapii systemowych ma charakter analizy dodatkowej.

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na wysokie koszty pośrednie związane z sCHE oraz wykazany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dodatni wpływ leczenia alitretynoina na produktywność chorych, analizę przeprowadzono dodatkowo z perspektywy społecznej.

Wnioskowane ceny zbytu netto alitretynoiny otrzymano od Wnioskodawcy. W oparciu o zapisy Ustawy o refundacji przyjęto, że produkt Toctino będzie objęty odrębną grupą limitową i wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie w ramach świadczeń z zakresu programów lekowych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-żyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). W ramach analizy konwergencji wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania alitretynoiny w rozważanym wskazaniu.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyż-

szanie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

## Wyniki

### Alitretynoina (Toctino) vs leczenie miejscowe (SoC)

#### Analiza z uwzględnieniem RSS dla produktu Toctino

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast leczenia wyłącznie miejscowego, wynosi:

[REDACTED]

przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

Zastosowanie alitretynoiny zamiast leczenia wyłącznie miejscowego

[REDACTED]

W każdym wariantcie analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy społecznej, alitretynoina pozostawała strategią kosztowo-efektywną względem leczenia miejscowego przy progu opłacalności na poziomie 3 x PKB per capita (134 514 zł) za dodatkowe QALY. W probabilistycznej analizie wrażliwości, alitretynoina była terapią kosztowo-efektywną

[REDACTED]

#### Analiza bez uwzględnienia RSS dla produktu Toctino

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowa-

nia alitretynoiny (Toctino) zamiast leczenia wyłącznie miejscowego, wynosi:

[REDACTED]

bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

Zastosowanie alitretynoiny zamiast leczenia wyłącznie miejscowego prowadzi do wzrostu całkowitego kosztu leczenia sCHE, odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]

W każdym wariantcie analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy społecznej, alitretynoina pozostawała strategią kosztowo-efektywną względem leczenia miejscowego przy progu opłacalności na poziomie 3 × PKB per capita (134 514 zł) za dodatkowe QALY. W probabilistycznej analizie wrażliwości, alitretynoina była terapią kosztowo-efektywną

[REDACTED]

**Alitretynoina (Toctino) vs inne terapie systemowe (PUVA, acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna)**

**Analiza z uwzględnieniem RSS dla produktu Toctino**

**K**oszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast innych terapii leczenia systemowego sCHE, wynosi:

- z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P): 66 003 zł/QALY (vs PUVA), 65 231 zł/QALY (vs acytretyna), 58 113 zł/QALY (vs azatiopryna) i 47 578 zł/QALY (vs cyklosporyna)

[REDACTED]

[REDACTED]

z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

[REDACTED]

W każdym wariantcie analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy społecznej, alitretynoina pozostawała strategią kosztowo-efektywną względem każdego z komparatorów przy progu opłacalności na poziomie 3 × PKB per capita (134 514 zł) za dodatkowe QALY.

[REDACTED]

**Analiza bez uwzględnienia RSS dla produktu Toctino**

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast innych terapii leczenia systemowego sCHE, wynosi:

[REDACTED]



[Redacted text block]

bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

[Redacted text block]

W każdym wariantcie analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (PPP), perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy społecznej, alitretynoina pozostawała strategią kosztowo-efektywną względem każdego z komparatorów (PUVA, acytretyny, azatiopryny, cyklosporyny). ■ [Redacted]

[Redacted text block]

### Wnioski końcowe

Zastosowanie alitretynoiny w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk opornego na leczenie miejscowe jest strategią kosztowo-efektywną, zarówno względem standardowego leczenia miejscowego (SoC) jak i opcjonalnych strategii terapii systemowej (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA), niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino. Zastąpienie dotychczas stosowanych opcji terapeutycznych przez alitretynoinę prowadzi do dodatkowego efektu zdrowotnego, wynikającego ze redukcji nasilenia ciężkości choroby – w szczególności wydłużenia okresu pozostawania w remisji – i w konsekwencji poprawy jakości życia chorych.

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AKL</b>	Analiza Kliniczna
<b>ALI</b>	alitretynoina
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>BACH</b>	akronim od <i>The Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis</i>
<b>bd.</b>	brak danych
<b>CA</b>	analiza kosztów (z ang. <i>cost analysis</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CDR</b>	<i>Common Drug Review</i>
<b>CEA</b>	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CHE</b>	przewlekły wyprysk rąk (z ang. <i>chronic hand eczema</i> )
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CICL</b>	cyklosporyna
<b>CRP</b>	białko C reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility ratio</i> )
<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Quality of Life Index</i>
<b>EQ-5D</b>	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>ERG</b>	Evidence Review Group
<b>FT3</b>	wolna trójiodotyronina
<b>FT4</b>	wolna tyroksyna
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HDL</b>	Lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i> )
<b>HE</b>	wyprysk rąk (z ang. <i>hand eczema</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HUI3</b>	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>Health Utilities Index Mark 3</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>LDL</b>	Lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i> )
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
<b>mTLSS</b>	<i>modified Total Lesion Symptom Score</i>

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OCS	kortykosteroidy doustne (z ang. <i>oral corticosteroids</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PGA	całościowa ocena przez lekarza (z ang. <i>Physician Global Assessment</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentek
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUVA	<i>psoralen ultra-violet A</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
sCHE	Ciężki przewlekły wyprysk rąk (z ang. <i>Severe chronic hand eczema</i> )
SCS	kortykosteroidy doustne (z ang. <i>systemic corticosteroids</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i> )
SF-6D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>short-form six-dimension utility index</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Terapia standardowa (z ang. <i>Standard of care</i> )
TC	Cholesterol całkowity (z ang. <i>Total cholesterol</i> )
TCS	kortykosteroidy do stosowania miejscowego (z ang. <i>topical corticosteroids</i> )
TG	Trójglicerydy
TSH	Hormon tyreotropowy (z ang. <i>Thyrotropic Stimulating Hormone</i> )
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i> )
UVA	promieniowanie ultrafioletowe A
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
WTP	gotowość do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (z ang. <i>willingness to pay</i> )

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1. Wprowadzenie

Ze względu na często przewlekły i nawrotowy przebieg, wyprysk rąk (ang. *hand eczema*, *hand dermatitis*) istotnie wpływa na jakość życia pacjentów i stanowi istotny problem społeczno-ekonomiczny (Batycka-Baran 2009). Wysokie obciążenie społeczne uwarunkowane jest bezpośrednimi kosztami opieki medycznej nad chorymi, utratą produktywności czy też kwestią jakości życia osób zmagających się z przewlekłym wypryskiem rąk. Dodatkowo niejednorodna etiopatogeneza powoduje, że nie ma w pełni ustalonych zasad postępowania, a dotychczasowa terapia z wyboru – aplikacja miejscowych glikokortykosteroidów, nie zawsze jest w pełni skuteczna (Wolska 2012).

Alitretynoina (kwas 9-cis-retinowy; produkt leczniczy Toctino) jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym do ogólnoustrojowej terapii ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk (sCHE) opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. Potwierdzona w badaniach RCT skuteczność terapeutyczna oraz dobra tolerancja leku wskazują, że Toctino stanowi korzystną alternatywę leczniczą dla pacjentów z ciężkim CHE opornym na inne formy terapii.

## 1.2. Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Toctino (alitretynoina w postaci kapsułek miękkich 10 mg i 30 mg) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, w ramach programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Toctino:

- 30 kapsułek o zawartości 30 mg alitretynoiny (EAN 5909990821891)
- 30 kapsułek o zawartości 10 mg alitretynoiny (EAN 5909990821860)

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w programie lekowym.

## 1.3. Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Toctino APD 2017*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);

- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Toctino ze środków publicznych.

### 1.3.1. Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Toctino ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli chorzy na przewlekły wyprysk rąk o nasileniu ciężkim, którzy nie odpowiadają na leczenie silnymi kortykosterydami miejscowymi.

Populacja rozważana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)” (szczegółowy opis programu przedstawiono w projekcie opisu programu, zob. Rozdział 3.3. ), jak również z charakterystyką populacji kluczowego, rejestracyjnego badania z randomizacją *BACH* (główna publikacja *Ruzicka 2008*), stanowiącego podstawowe źródło danych o skuteczności ocenianej interwencji w modelu ekonomicznym.

### 1.3.2. Oceniana interwencja

Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, produkty lecznicze:

- Toctino kapsułki miękkie 30 mg,
- Toctino kapsułki miękkie 10 mg.

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne. Kod ATC: D11AH04.

Tabela 1. Zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające alitretynoinę.

Nazwa substancji	Nazwa produktu leczniczego	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Podmiot odpowiedzialny	EAN
Alitretynoina	Toctino	kapsułki miękkie	30 mg	30 kapsulek	Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd	5909990821891
	Toctino	kapsułki miękkie	10 mg	30 kapsulek	Stiefel Laboratories (Ireland) Ltd	5909990821860

Zalecana dawka początkowa alitretynoiny wynosi 30 mg raz na dobę. U pacjentów z nieakceptowanymi reakcjami niepożądanymi na dawkę 30 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg raz

na dobę. W badaniach dawek dobowych 10 mg i 30 mg wykazano, że obie dawki prowadziły do ustąpienia zmian chorobowych.

Leczenie alitretynołą trwa od 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Przerwanie terapii jest wskazane w przypadku pacjentów, u których uzyskano zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych na rękach wcześniej niż w 24. tygodniu leczenia, jak również u pacjentów, u których po pierwszych 12 tygodniach ciągłej terapii, choroba ma nadal ciężką postać.

Alitretynoina powinna być przepisywana wyłącznie przez dermatologów lub lekarzy mających doświadczenie w zakresie stosowania retinoidów o działaniu ogólnym, w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem retinoidami o działaniu ogólnym i wymagania w zakresie monitorowania pacjentów. Kobietom w wieku rozrodczym alitretynołą należy wypisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia; kontynuacja leczenia wymaga wydania nowej recepty. Najlepiej, aby test ciążowy, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na alitretynołą nastąpiło tego samego dnia. Zrealizowanie recepty na alitretynołą powinno nastąpić w ciągu maksymalnie 7 dni od daty wypisania recepty.

Powyższe opracowanie powstało w oparciu o projekt opisu programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)” oraz charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 września 2017 r. (*ChPL Toctino*). Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Toctino APD 2017*).

### 1.3.3. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z tzw. istniejącą praktyką, czyli sposobem postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej terapią z wyboru, zalecaną po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami miejscowymi jest alitretynoina, będąca przedmiotem niniejszej analizy. Warto zauważyć, że we wszystkich z odnalezionych wytycznych autorzy podkreślali, że jest to jedyny lek zarejestrowany do stosowania w wyprysku rąk, a ponadto jako jedyny był oceniany w wiarygodnych badaniach z randomizacją. W dalszej kolejności, jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu II linii wytyczne wymieniają: fototerapię rąk – PUVA, cyklosporynę, azatioprynę, metotrekstat, acytretynę, mykofenolan mofetylu oraz takrolimus (*Toctino APD 2017*).

Spośród przedstawionych leków zaleczanych wytycznymi klinicznymi w II linii terapii wyprysku rąk, finansowaniem ze środków publicznych objęte są wszystkie substancje czynne z wyjątkiem alitrety-

noiny i takrolimusu do stosowania miejscowego. Należy jednak zauważyć, że zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna i acytretyna) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej.

W praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę brak refundacji alitretynoiny w polskich warunkach oraz ograniczoną dostępność dowodów na skuteczność kliniczną innych terapii systemowych, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często konieczność ich stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami, znaczący odsetek pacjentów jako jedyne postępowanie będzie kontynuował leczenie miejscowe: emolienty, inhibitory kalcyneuryny i ewentualnie miejscowe sterydy o ograniczonej skuteczności.



W analizie problemu decyzyjnego, wśród potencjalnych komparatorów dla alitretynoiny wskazano następujące opcje terapeutyczne:

- Leczenie miejscowe (placebo w badaniach klinicznych)
- Fototerapię (PUVA)
- Cyklosporynę
- Azatioprynę
- Acytretyna
- Metotreksat
- Glikokortykosteroidy systemowe.

Biorąc pod uwagę, że:

- alitretynoina jest jedyną terapią zarejestrowaną w rozważanym wskazaniu leczenia ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk
- w analizie klinicznej (*Toctino AKL 2017*) nie odnaleziono danych z badań klinicznych, które umożliwiałyby bezpośrednie porównanie skuteczności alitretynoiny względem innych terapii systemowych wskazywanych jako terapie opcjonalne stosowane w warunkach polskich



- na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów z zakresu dermatologii można wnioskować, że w Polsce nie ma obecnie standardów postępowania terapeutycznego w populacji chorych z sCHE, a stosowane schematy leczenia systemowego różnią się znacząco w zależności od ośrodka (zob. Rozdział 3.2. ),

jako podstawowy komparator dla alitretynoiny w analizie ekonomicznej przyjęto leczenie miejscowe (odpowiednik placebo w badaniach RCT).

Jednocześnie, w odpowiedzi na pismo AOTMiT odn. niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją względem wymagań minimalnych (MZ 02/04/2012) przeprowadzono także analizę porównawczą alitretynoiny względem dodatkowych komparatorów tj. innych terapii systemowych, które mogą być stosowane w leczeniu wyprysku rąk, szczególnie po niepowodzeniu I linii leczenia (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA). Uzasadnienie doboru komparatorów w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Uzasadnienie doboru komparatorów w analizie ekonomicznej.

Potencjalny komparator	Uwzględnienie w analizie ekonomicznej	Uzasadnienie wyboru
Leczenie wyłącznie miejscowe (emolienty)	TAK (główny komparator)	Dostępność wiarygodnych dowodów klinicznych dotyczących efektywności leczenia w sCHE (badania RCT: <i>BACH</i> i <i>HANDEL</i> ) Uwzględniony przez NICE jako komparator dla alitretynoiny ( <i>NICE TA177</i> ) Wskazywany przez polskich ekspertów klinicznych jako technologia opcjonalna stosowana w rozważanej populacji
Fotokemioterapia (PUVA)	TAK	Uwzględniony przez NICE jako komparator dla alitretynoiny, pomimo braku dowodów skuteczności w sCHE z badań klinicznych ( <i>NICE TA177</i> ) Wskazywany przez polskich ekspertów klinicznych jako technologia opcjonalna stosowana w rozważanej populacji
Acytretyna	TAK	Zarejestrowany i refundowany w Polsce we wskazaniach, które mogą częściowo obejmować chorych z sCHE (ciężkie, oporne na leczenie postaci zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i/lub nadmiernym rogowaceniem) Dostępność dowodów klinicznych dotyczących efektywności leczenia w sCHE (badanie <i>Tan 2015</i> ) Wskazywany przez polskich ekspertów klinicznych jako technologia opcjonalna stosowana w rozważanej populacji
Azatiopryna	TAK	Dostępność dowodów klinicznych dotyczących efektywności leczenia w sCHE (badanie <i>Oosterhaven 2017</i> ) Uwzględniony przez NICE jako komparator dla alitretynoiny ( <i>NICE TA177</i> ) Wskazywany przez polskich ekspertów klinicznych jako technologia opcjonalna stosowana w rozważanej populacji
Cyklosporyna	TAK	Zarejestrowany i refundowany w Polsce we wskazaniach, które mogą częściowo obejmować chorych z sCHE (ciężkie atopowe zapalenie skóry, które wymaga leczenia ogólnego) Uwzględniony przez NICE jako komparator dla alitretynoiny ( <i>NICE TA177</i> ) Wskazywany przez polskich ekspertów klinicznych jako technologia opcjo-

Potencjalny komparator	Uwzględnienie w analizie ekonomicznej	Uzasadnienie wyboru
		nalna stosowana w rozważanej populacji
Metotreksat	NIE	Brak dowodów klinicznych dotyczących efektywności leczenia w sCHE Nieuwzględniony przez NICE jako komparator dla alitretynoiny (NICE TA177) Terapia nie wskazywana przez polskich ekspertów klinicznych jako technologia opcjonalna stosowana w rozważanej populacji
Glikokortykosteroidy systemowe	NIE	Systemowe GKS są stosowane krótkookresowo (zwykle max. 3 tyg.) w celu łagodzenia zaostrzeń sCHE i nie są odpowiednie jako terapia przewlekłej fazy choroby ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych podczas leczenia długookresowego (np. osteoporoza, zaćma, jaskra, hiperglikemia; Diepgen 2015) Brak dowodów klinicznych dotyczących efektywności leczenia w sCHE Nieuwzględniony przez NICE jako komparator dla alitretynoiny (NICE TA177)

Dodatkowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Toctino APD 2017).

#### 1.3.4. Punkty końcowe / efekty zdrowotne

Modelowanie długookresowej efektywności porównywanych interwencji przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe uwzględnione w szczególności w badaniach włączonych do analizy klinicznej (Toctino AKL 2017):

- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych na rękach, oraz prawdopodobieństwo przejścia do pozostałych stopni ciężkości choroby wg PGA (łagodny, umiarkowany, ciężki), w trakcie leczenia pierwszorazowego;
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów, którzy uprzednio odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie;
- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych na rękach, oraz prawdopodobieństwo przejścia do pozostałych stopni ciężkości choroby wg PGA (łagodny, umiarkowany, ciężki), w trakcie ponownego leczenia (reterapii) chorych z nawrotem po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie;
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia;
- użyteczność stanów zdrowia zależnych od stopnia ciężkości choroby wg skali PGA.

Dla każdego schematu leczenia obliczono uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*), rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu zdrowotnego w ocenie technologii medycznych (AOTMIT 2016) oraz odpowiadającą minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

### 1.3.5. Aktualny sposób finansowania leku Toctino i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Toctino nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych (MZ 25/10/2017). Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Toctino w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

#### **Kalkulacja cen urzędowych**

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Toctino nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 25/10/2017), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). W chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca preparaty, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Toctino może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Toctino wynosi [REDACTED]

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2011, Art. 14), produkty lecznicze stosowane w ramach programu lekowego są w całości finansowane z budżetu płatnika publicznego (bezpłatne dla świadczeniobiorców).

[Redacted text block]

Tabela 3. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Podstawa limitu	Limit finansowania
Toctino, 30 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Toctino, 10 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszt refundacji alitretynoiny ze strony płatnika publicznego jest [Redacted]

**Instrument dzielenia ryzyka**

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Toctino obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [Redacted]

[Redacted text block]

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Toctino w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Toctino w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk.

<b>Cena zbytu netto</b>	Toctino, kapsułki miękkie, 30 mg [Redacted] Toctino, kapsułki miękkie, 10 mg [Redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w programie lekowym, w ramach wnioskowanego programu „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10:

	L20, L23, L24, L25, L30)"
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
Lek wyznaczający podstawę limitu w grupie	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

## 1.4. Metodyka analizy

### 1.4.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną produktu Toctino przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę, wykonanego pierwotnie dla warunków norweskich z przeznaczeniem do wykorzystania w różnych krajach i systemach ochrony zdrowia. Model adaptowano do warunków polskich m.in. w zakresie: kosztów leków i świadczeń, zużycia zasobów, oszacowania parametrów klinicznych i dyskontowania. Na potrzeby adaptacji polskiej, model globalny – zawierający wyłącznie porównanie alitretynoiny z placebo – poszerzono o dodatkowe komparatory: PUVA, acytretynę, azatioprynę i cyklosporynę. Przeprowadzono także przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w wyprysku rąk, na podstawie którego wybrano zestawy użyteczności w analizie podstawowej i wariantach analizy wrażliwości. Ze względu na specyfikę wytycznych przeprowadzania HTA oraz minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy w warunkach polskich, model rozszerzono o kilka dodatkowych funkcjonalności (kalkulacja progowych cen netto leku Toctino, analiza scenariuszy).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOT-MiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

### 1.4.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, pochodzące m.in. z w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy 3: *BACH* (główna publikacja *Ruzicka 2008*) i *HANDEL* (główna publikacja *Fowler 2014*), wskazują na istotne różnice w skuteczności klinicznej produktu Toctino i leczenia wyłącznie miejscowego (*Toctino AKL 2017*).

Bezpośrednie porównanie skuteczności alitretynoiny z innymi terapiami systemowymi nie jest możliwe ze względu na brak badań *head-to-head*, biorąc jednak pod uwagę, że alitretynoina pozostaje jedynym lekiem o wykazanej wyższości nad terapią standardową w leczeniu ciężkiego CHE opornego

na leczenie miejscowe, zasadne jest założenie różnicy w skuteczności między Toctino a każdym z uwzględnionych komparatorów.

Mając na uwadze istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych oraz różnice w skuteczności klinicznej między alitretynoiną a technologiami opcjonalnymi, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Toctino uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów ( $C_A$  i  $C_B$ ) oraz wyników zdrowotnych ( $E_A$  i  $E_B$ ) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość są standardowo stosowane w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego, i stanowią rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu w analizach ekonomicznych (AOTMIT 2016).

Zgodnie z ustalonym progiem opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY (LYG) nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztowej efektywności wynosi 134 514 zł ( $3 \times 44\,838$  zł; *GUS 31/10/2017*).

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

#### 1.4.3. Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązane-

go do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Analizę przeprowadzono dodatkowo z perspektywy społecznej. Uwzględnienie kosztów pośrednich uznano za uzasadnione ze względu na wysoki wskaźnik zatrudnienia w populacji docelowej (warunki pracy stanowią jedną z głównych przyczyn rozwoju choroby), istotny wpływ choroby na produktywność (konieczność zwolnień lekarskich, przerwania pracy) oraz wykazany w badaniach obserwacyjnych, przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*TOCCATA*, *PASSION*), dodatni wpływ leczenia alitretynoiną na produktywność chorych.

#### 1.4.4. Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto 10-letni horyzont czasowy, natomiast w analizie wrażliwości testowano horyzont pośredni (3 lata). Horyzont 10-letni jest zgodny z maksymalnym horyzontem modelu globalnego produktu Toctino.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora; w szczególności, w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

Założenie horyzontu dożywotniego w analizie ekonomicznej alitretynoiny uznano za niezasadne, gdyż głównym celem analizy jest porównanie interwencji stosowanych w modelu jako pierwsza linia leczenia (licząc od startu modelu, nie od rozpoznania choroby). Biorąc pod uwagę, że stosowanie powtórzeń tego samego leczenia do końca życia chorego nie jest realistyczne w praktyce klinicznej (długotrwałe leczenie systemowe nie jest rekomendowane ze względów bezpieczeństwa; *NICE TA177*), koszty i wyniki różniące będą ujawniać się przede wszystkim w pierwszych kilku latach modelowania, a nie w pełnym horyzoncie życia chorych. W związku z powyższym horyzont 10-letni można uznać za wystarczający do uchwycenia inkrementalnych kosztów i wyników zdrowotnych ocenianej interwencji.

#### 1.4.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (*AOTMiT 2016*).



#### 1.4.6. Opis modelu ekonomicznego

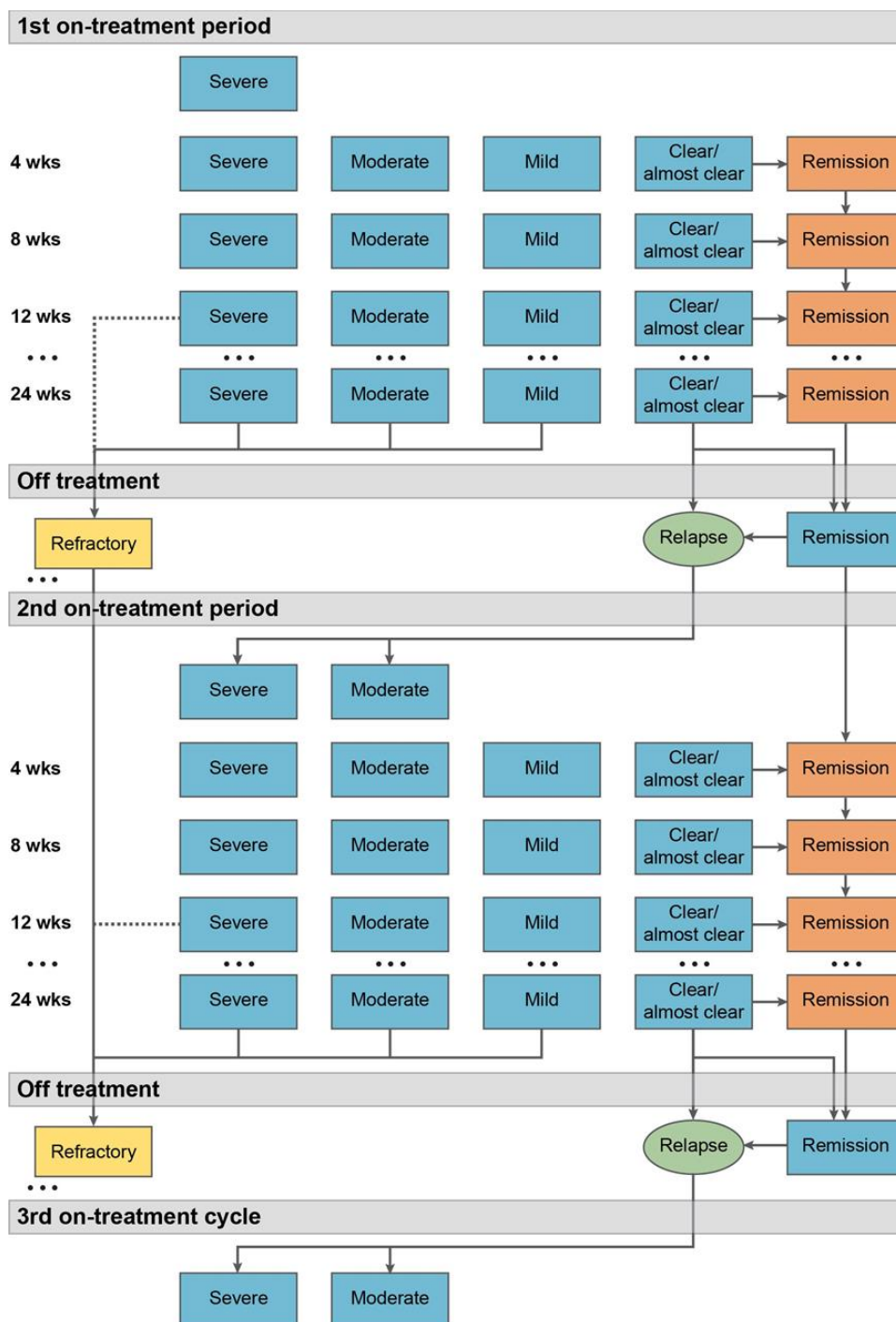
Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z ciężką postacią przewlekłego wyprysku rąk określono na drodze modelowania. Wykorzystany model farmakoekonomiczny jest zaadaptowaną wersją globalnego modelu Wnioskodawcy, wykonanego pierwotnie dla warunków norweskich i skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel. Model ma strukturę kohortowego modelu Markowa z wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowotnymi zależnymi od stopnia nasilenia choroby wg skali Physicians Global Assessment (PGA).

Strukturę modelu Markowa wybrano ze względu na jego prostotę, transparentność i szeroką akceptację takiego podejścia jako narzędzia modelowania farmakoekonomicznego chorób przewlekłych. Struktura kohortowego modelu Markowa była również wykorzystywana we wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych alitretynoiny w leczeniu CHE (*Nam 2017, Vicente 2012, Blank 2010, Paulden 2010*).

W modelu Markowa przyjęto cykl obliczeniowy o długości 4 tygodni. Cykl 4-tygodniowy jest zgodny z częstością monitorowania skuteczności leczenia alitretynoiną w programie, co umożliwiło precyzyjne modelowanie zarówno skuteczności jak i zależnego od niej czasu leczenia alitretynoiną. Uwzględnienie krótszej długości cyklu nie zwiększyłoby istotnie precyzję oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych, natomiast przyjęcie dłuższego cyklu prowadziłoby do utraty części informacji dotyczącej przebiegu leczenia i w konsekwencji – nieprawidłowego naliczania kosztów i efektów w modelu. W związku z powyższym należy uznać, że przyjęta długość cyklu odpowiada charakterystyce procesu chorobowego oraz schematowi leczenia alitretynoiną w programie i jest wystarczającym okresem do wykazania zmian badanych parametrów.

Schemat modelu ekonomicznego alitretynoiny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat modelu Markowa.



W modelu zdefiniowano sześć wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych, reprezentujących różne stopnie nasilenia choroby zgodnie z oceną wg skali Physicians Global Assessment (PGA):

Podczas aktywnego leczenia:

- Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych (*clear/almost clear*);
- Łagodny CHE (*mild*);
- Umiarkowany CHE (*moderate*);

- Ciężki CHE (*severe*);

Po zakończeniu leczenia:

- Remisja zmian chorobowych (*remission*);
- CHE oporny na leczenie (*refractory*).

Start symulacji w modelu wyznacza rozpoczęcie leczenia ciężkiego przewlekłego CHE z zastosowaniem alitretynoiny (Toctino) lub wybranego komparatora: leczenia wyłącznie miejscowego (najlepszego leczenia standardowego – SoC; strategia odpowiadająca placebo w badaniach RCT), fototerapii PUVA, acytretyny, cyklosporyny lub azatiopryny. Zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia, w pierwszym cyklu modelu wszyscy pacjenci (tj. 100% modelowanej kohorty) przebywają w stanie „ciężkiego CHE”. Następnie, w każdym kolejnym 4-tygodniowym cyklu leczenia pacjenci mogą się przemieszczać między poszczególnymi stanami nasilenia wg PGA, zgodnie z przyjętymi danymi o skuteczności leczenia dla danej interwencji (dla Toctino i SoC – z badania *BACH*, dla pozostałych komparatorów – z innych źródeł; szczegóły zob. Rozdział 1.4.7.2. ). Struktura modelu uwzględnia wszystkie kryteria zakończenia leczenia określone we wnioskowanym programie lekowym, tj. przerwanie terapii (najwcześniej po 12 tygodniu) u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych) wcześniej niż w 24. tygodniu leczenia, jak również przerwanie terapii u pacjentów, u których po pierwszych 12 tygodniach ciągłego leczenia, choroba ma nadal ciężką postać. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, przechodzą od następnego cyklu – przy czym nie wcześniej niż po 12. tygodniu leczenia – do stanu „remisji zmian chorobowych” i pozostają w nim aż do wystąpienia nawrotu choroby lub (jeśli nawrót nie nastąpi) do zakończenia horyzontu analizy. Pacjenci, którzy w okresie leczenia nie uzyskają całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian, po zakończeniu terapii przechodzą do stanu „CHE opornego na leczenie”, równoznacznego z brakiem skuteczności zastosowanego leczenia, w którym przebywają aż do zakończenia horyzontu analizy.

Struktura modelu umożliwia również modelowanie dalszego leczenia z zastosowaniem ponownej terapii tym samym lekiem (reterapii) u pacjentów, u których stwierdzono nawrót choroby po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniejszy cykl leczenia. Zgodnie z opisem programu lekowego, pacjenci ci mogą być ponownie włączeni do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji (zob. Rozdział 3.3. ). Schemat kolejnych cykli reterapii jest identyczny jak w przypadku leczenia pierwszorazowego, przy czym wyniki skuteczności klinicznej są definiowane oddzielnie dla pierwszej i kolejnych terapii (co jest uzasadnione faktem, że szansa ponownej odpowiedzi u pacjentów uprzednio leczonych sku-

tecznie danym lekiem może być wyższa niż dla leczenia pierwszorazowego w niewyselekcjonowanej populacji).

Analogicznie jak w przypadku leczenia pierwszorazowego, pacjenci uzyskujący odpowiedź na powtórny cykl leczenia przechodzą do stanu remisji, a pozostali chorzy po zakończeniu reterapii przechodzą do stanu CHE opornego na leczenie. Chorzy z nawrotem po wcześniejszej odpowiedzi otrzymują następny cykl leczenia tym samym lekiem, itd. Symulacja w modelu kończy się wraz z osiągnięciem horyzontu analizy (10 lat w analizie podstawowej, zob. Rozdział 1.4.4. ).

Warto zauważyć, że w zależności od przyjętej definicji nawrotu choroby, część pacjentów może znajdować się w stadium umiarkowanego nasilenia choroby wg PGA w momencie nawrotu, co odzwierciedlono na powyższym schemacie graficznym (zob. Wykres 1). Powyższa sytuacja występowała m.in. w badaniu *BACH*, w którym nawrót zdefiniowano jako wzrost zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) do  $\geq 75\%$  wartości sprzed leczenia, bez konieczności powrotu do stadium ciężkiego wg PGA, przez co ok. 30% pacjentów nie osiągnęło jeszcze stadium ciężkiego CHE w chwili nawrotu choroby (*Bissonnette 2010*).

W modelu ekonomicznym nie uwzględniano śmiertelności, jednak biorąc pod uwagę krótki horyzont analizy (brak horyzontu dożywotniego), stosunkowo wczesny wiek wyjściowy pacjentów (średnia: 48 lat), jak również brak dowodów na wpływ rozważanego stanu zdrowotnego oraz ocenianej interwencji na umieralność chorych, podejście to nie stanowi ograniczenia analizy i nie wpływa na wnioski wynikające z CUA.

#### 1.4.7. Dane wejściowe modelu

##### 1.4.7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Wyjściową charakterystykę demograficzną kohorty modelu przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek [lata]	48	Średni wiek w populacji badania <i>BACH</i> ( <i>Ruzicka 2008</i> )
Masa ciała [kg]	81	Średnia masa ciała w populacji badania <i>BACH</i> ( <i>Ruzicka 2008</i> )
Odsetek osób pracujących	68,5%	Założono na poziomie wskaźnika zatrudnienia w populacji ogólnej w Polsce w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi w populacji docelowej ( <i>MRPiPS 2017</i> )
Odsetek kobiet w wieku rozrodczym	15,0%	Udział kobiet w wieku 18-45 lat w populacji całkowitej badania <i>BACH</i> ( <i>Ruzicka 2008</i> )

Dane dotyczące średniego wieku, masy ciała i odsetka kobiet w wieku rozrodczym pochodzą z populacji chorych (połączone grupy alitretynoiny i placebo) uczestniczących w rejestracyjnym badaniu RCT z zastosowaniem produktu Toctino (*BACH*; główna publikacja: *Ruzicka 2008*). Odsetek kobiet w wieku rozrodczym posłużył do obliczenia kosztów związanych z koniecznością zapobiegania ciąży u pacjentek stosujących terapię retinoidami (alitretynoiną i acytretyną). Średnią masę ciała wykorzystano do obliczenia zużycia cyklosporyny, stosowanej w dawce zależnej od masy ciała chorego.

Ze względu na brak danych dotyczących zatrudnienia osób z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk w Polsce, odsetek osób pracujących przyjęto na poziomie wskaźnika zatrudnienia w populacji ogólnej osób w Polsce w 2016 r. dla grupy wiekowej 45-64 lata, odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w populacji docelowej (*MRPiPS 2017*). Założenie odsetka zatrudnionych z CHE na poziomie populacji ogólnej uznano za realistyczne, gdyż:

- praca zawodowa stanowi jedną z najczęstszych przyczyn choroby, co oznacza, że spodziewany wskaźnik zatrudnienia w populacji osób z wypryskiem rąk jest wysoki;
- w dużym (n=680) badaniu efektywności praktycznej alitretynoiny (badanie *TOCCATA*), odsetek pracujących wyniósł 78% (*Diepgen 2012*); w świetle powyższych danych, założenie wskaźnika zatrudnienia na poziomie 68,5% można uznać za konserwatywne. Odsetek zatrudnienia pochodzący z badania *TOCCATA* testowano w ramach analizy wrażliwości.

Odsetek osób pracujących wykorzystano do oszacowania kosztów utraconej produktywności w analizie z perspektywy społecznej.

#### 1.4.7.2. Skuteczność leczenia pierwszorazowego

Skuteczność produktu leczniczego Toctino u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, określono w dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy 3 – *BACH* (główna publikacja: *Ruzicka 2008*) i *HANDEL* (główna publikacja: *Fowler 2014*). Pierwszorzędownym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów osiągających wskaźnik odpowiedzi klinicznej wg skali Physicians Global Assessment (PGA) braku obecności zmian lub nikłych zmian chorobowych na rękach na zakończenie leczenia.

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu oraz długością cyklu, skuteczność leczenia alitretynoiną oraz SoC w modelu określono poprzez rozkład populacji leczonych w stanach odpowiadających stopniom nasilenia choroby wg PGA:

- Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych (*clear/almost clear*);

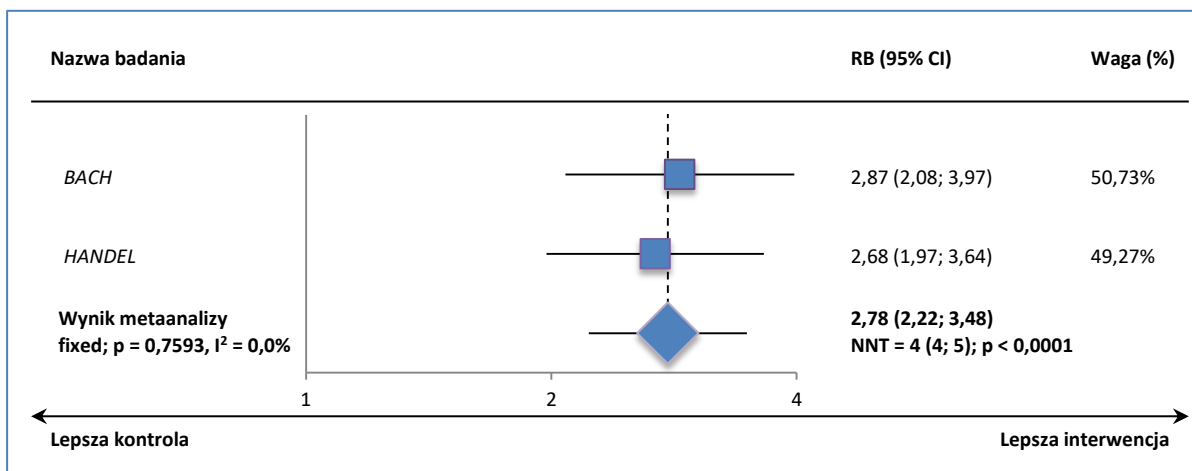
- Łagodny CHE (*mild*);
- Umiarkowany CHE (*moderate*);
- Ciężki CHE (*severe*),

w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia/modelu. Dane te zaczerpnięto z pełnego raportu klinicznego z badania *BACH* (*CSR BAP00089*), uwzględniając wyniki dla ramion alitretynoiny 30 mg (strategia Toctino) oraz placebo (strategia SoC). Zgodnie z opisem programu lekowego, podstawowa dawka alitretynoiny w programie wynosi 30 mg raz na dobę, przy czym u pacjentów z nieakceptowalnymi reakcjami niepożądanymi na dawkę 30 mg możliwe jest zmniejszenie dawki do 10 mg raz na dobę. Wykorzystanie w modelu ekonomicznym danych skuteczności alitretynoiny 30 mg jest uzasadnione następującymi faktami:

- odsetek pacjentów wymagających przewlekłego stosowania niższej dawki jest niewielki (6% w badaniu *TOCCATA*; *Diepgen 2012*),
- W badaniach dawek dobowych 10 mg i 30 mg wykazano, że obie dawki były istotnie skuteczniejsze od placebo (*Ruzicka 2008*), choć wskaźnik odpowiedzi na dawkę 30 mg był wyższy niż w ramieniu alitretynoiny 10 mg,
- w ramieniu alitretynoiny 30 mg, redukcja dawki nie była co prawda dopuszczona w protokole badania *BACH* (co wynikało z celu badania, jakim było porównanie efektywności poszczególnych dawek leku), jednak zamiast tego dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych reakcji niepożądanych. Oznacza to, że wyniki skuteczności w ramieniu alitretynoiny 30 mg uwzględniają efekt zmniejszenia intensywności dawki wskutek występowania AE.

Ze względu na brak dostępu do analogicznych wyników z badania *HANDEL*, przedstawiających rozkład pacjentów wg stopni PGA w podziale na 4 tygodniowe okresy leczenia, w analizie podstawowej wykorzystano wyłącznie wyniki badania *BACH*. Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych) na zakończenie leczenia alitretynoiną była numerycznie nieco wyższa w badaniu *BACH* (48%) niż w badaniu *HANDEL* (40%), jednak wyniki obu badań można uznać za wysoce spójne, co pokazuje metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg PGA (zob. Wykres 2). W obu włączonych badaniach, leczenie z użyciem alitretynoiny prowadziło do niemal trzykrotnego zwiększenia odsetka pacjentów z brakiem obecności zmian lub nikłymi zmianami chorobowymi na rękach w porównaniu z placebo (RB równe odpowiednio 2,87 w *BACH* i 2,69 w *HANDEL*).

Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



W związku z powyższym, oparcie oszacowań skuteczności alitretynoiny wyłącznie na wynikach badania BACH nie stanowi istotnego ograniczenia analizy. Wariant z założeniem docelowego odsetka odpowiedzi w ramieniu alitretynoiny na poziomie zaobserwowanym w badaniu HANDEL (40%) testowano w analizie wrażliwości.

Podstawowe dane o skuteczności leczenia zestawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.5. , Tabela 89).

Tabela 6. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (leczenie pierwszorazowe) – analiza podstawowa (na podst. badania BACH).

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGA			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
<b>Alitretynoina 30 mg</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,394	0,374	0,161	0,072
8	0,214	0,345	0,204	0,236
12	0,201	0,285	0,233	0,280
16	0,172	0,246	0,243	0,339
20	0,170	0,231	0,192	0,408
24	0,162	0,216	0,145	0,478
<b>Placebo (SoC – leczenie wyłącznie miejscowe)</b>				

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGA			
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,587	0,338	0,055	0,020
8	0,446	0,373	0,147	0,034
12	0,397	0,333	0,225	0,044
16	0,358	0,348	0,201	0,093
20	0,348	0,299	0,245	0,108
24	0,333	0,304	0,196	0,167

Dane dotyczące skuteczności klinicznej innych terapii systemowych uwzględnionych w analizie jako komparatory dla Toctino – PUVA, acytretyny, azatiopryny i cyklosporyny, są bardzo ograniczone. Przede wszystkim, na chwilę obecną brakuje badań *head-to-head*, bezpośrednio porównujących alitretynoinę z innymi terapiami systemowymi w leczeniu CHE. Ponadto, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania kliniczne z udziałem technologii opcjonalnych miały liczne ograniczenia – niepełna zgodność z populacją docelową niniejszej analizy, niewielka liczebność populacji, brak randomizacji i grupy kontrolnej, brak zgodności punktów końcowych z badaniami dla alitretynoiny (zob. *Toctino AKL 2017*). Najważniejsze ograniczenie, uniemożliwiające wykorzystanie w modelu większości badań dla komparatorów, stanowił brak oceny odpowiedzi na leczenie wg PGA, tj. skali zastosowanej do oceny skuteczności alitretynoiny w badaniach RCT. Jedynym badaniem, w którym schemat leczenia oraz punkt końcowy skuteczności klinicznej były zgodne z badaniami *BACH* i *HANDEL*, była niewielka (n=9), prospektywna próba bez randomizacji i grupy kontrolnej, w której oceniono skuteczność zastosowania 12-24 tygodniowej terapii acytretyną u chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (*Tan 2015*). Czas trwania terapii wynosił od 12 do 24 tygodni, przy czym przerwanie terapii przed 24 tygodniem następowało u pacjentów u których uzyskano zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych. Ogółem, u 33,3% pacjentów uzyskano całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian na zakończenie leczenia, a u 44,4% chorych uzyskano całkowite, prawie całkowite ustąpienie zmian lub łagodny stopień wg PGA. U jednego pacjenta (11,1%) terapię przerwano z powodu nieskuteczności leczenia.

Na podstawie powyższych danych – oraz przy dodatkowych założeniach, koniecznych ze względu na brak szczegółowych wyników skuteczności dla pośrednich punktów czasowych – wyznaczono rozkład pacjentów wg stanów zdrowotnych w analogicznej formie jak dla alitretynoiny i placebo (por. Tabela 6), przyjmując następujące założenia:



- Odpowiedź na leczenie (uzyskanie całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian) występuje docelowo (po 24 tygodniu leczenia) u 33,3% pacjentów, przy czym w pośrednich punktach czasowych (4, 8, 12, 16 i 20 tyg.) odsetek ten wzrasta w takim samym tempie jak w ramieniu alitretynoiny;
- Zgodnie z wynikami badania *Tan 2015*, łagodny stopień CHE osiąga na zakończenie leczenia 11,1% pacjentów (44,4%-33,3%). Przyjęto konserwatywnie, że odsetek ten uzyskiwany jest już w 4 tygodniu terapii;
- W badaniu *Tan 2015* nie przedstawiono odsetka pacjentów w stadium ciężkim na zakończenie leczenia, podając jedynie informację, że 11,1% pacjentów zakończyło przedwcześnie leczenie w powodu braku skuteczności. Na tej podstawie założono konserwatywnie, że odsetek pacjentów w stopniu ciężkim wynosi 11,1% w 12-24 tygodniu;
- Odsetki pacjentów w stopniu umiarkowanym obliczano w każdym punkcie czasowym jako dopełnienie do jedności sumy odsetków w pozostałych stanach zdrowotnych wg PGA.

Przyjęte w analizie podstawowej oszacowania skuteczności leczenia z zastosowaniem acytretyny przedstawia Tabela 6. Ze względu na brak badań umożliwiających wyznaczenie analogicznego rozkładu dla pozostałych technologii opcjonalnych (azatiopryny, PUVA i cyklosporyny) założono, że skuteczność wszystkich terapii systemowych będzie jednakowa.

*Tabela 7. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia technologiami opcjonalnymi (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA) – analiza podstawowa (na podst. badania Tan 2015).*

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGA			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
<b>Inne terapie systemowe (acytretyna; azatiopryna; cyklosporyna; PUVA)</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,704	0,135	0,111	0,050
8	0,407	0,317	0,111	0,165
12	0,111	0,582	0,111	0,195
16	0,111	0,541	0,111	0,236
20	0,111	0,493	0,111	0,284
24	0,111	0,444	0,111	0,333

W związku ze znaczną niepewnością podstawowego oszacowania skuteczności technologii opcjonalnych, wynikającą zarówno z niewielkiej liczebności badania *Tan 2015*, jak i braku danych dla większo-

ści komparatorów, w ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowo dwa alternatywne warianty:

- Skuteczność wszystkich komparatorów przyjęto na poziomie skuteczności placebo (leczenie wyłącznie miejscowe) w badaniu *BACH*; założenie to jest uzasadnione brakiem udowodnionej – w wiarygodnych badaniach klinicznych – wyższości innych (niż alitretynoina) terapii systemowych nad leczeniem wyłącznie miejscowym u pacjentów z ciężkim CHE;
- Skuteczność komparatorów zaczerpnięto z analizy wnioskodawcy ocenianej przez NICE (*NICE TA177*). Skuteczność poszczególnych strategii została oszacowana przez panel ekspertów, co uzasadniono brakiem badań klinicznych oceniających skuteczność innych terapii systemowych (PUVA, azatiopryna, cyklosporyna).

Dodatkowo testowano warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności alitretynoiny w oparciu o granice 95% CI dla odsetków odpowiedzi w poszczególnych punktach czasowych. Wyniki AW przedstawiono w Rozdziale 1.7.3.

#### **1.4.7.3. Czas do nawrotu choroby po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi**

Pacjenci, którzy z powodu uzyskania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian zakończyli terapię, przechodzą do stanu remisji choroby, w którym pozostają do wystąpienia nawrotu choroby lub – w przypadku nieobecności nawrotu – do zakończenia horyzontu analizy. W wykorzystanym modelu ekonomicznym, wystąpienie nawrotów jest modelowane za pomocą dwóch zmiennych – średniego czasu do nawrotu oraz odsetka pacjentów, u których występuje nawrót i ponowne leczenie. Określony odsetek chorych, u których wystąpi nawrót, przebywa w stanie remisji przez liczbę cykli odpowiadającą zdefiniowanemu czasowi do nawrotu, po czym przechodzi do fazy ponownego leczenia, natomiast pozostały odsetek pacjentów pozostaje w stanie remisji do zakończenia horyzontu analizy. Innymi słowy, wystąpienie nawrotu po danym cyklu leczenia jest egzekwowane w modelu jednokrotnie, po określonym przez użytkownika przeciętnym czasie do nawrotu u zadanego odsetka pacjentów z nawrotem w horyzoncie analizy.

Dane z badań klinicznych z udziałem produktu Toctino w warunkach eksperymentalnych oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazują, że u znaczącego odsetka chorych odpowiadających na leczenie alitretynołą możliwe jest uzyskanie długich remisji choroby. W badaniu *BACH*, pacjenci z odpowiedzią na leczenie byli obserwowani przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia celem oceny ryzyka nawrotu, definiowanego jako wzrost zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) do co najmniej 75% wartości sprzed leczenia. Spośród  $n = 195$  pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie alitretynołą 30 mg, nawrót zaobserwowano u 75 (38%) pacjentów; zbli-

żony odsetek nawrotów stwierdzono w ramieniu placebo (12/34; 35%; *Bissonnette 2010*). W analizie czasu do przeżycia z uwzględnieniem obserwacji cenzorowanych, mediana czasu do wystąpienia nawrotu wyniosła 24 tygodnie, zarówno w ramieniu alitretynoiny 30 mg jak i placebo (odpowiednio 168 i 165 dni; *CSR BAP00089*).

W drugim z kluczowych badań RCT (*HANDEL*), mediana czasu do nawrotu w ramieniu alitretynoiny była znacznie dłuższa niż w próbie *BACH* i wyniosła 83 tygodnie (w ramieniu placebo mediana nie osiągnięto, jednak różnica w czasie do nawrotu między grupami nie była istotna statystycznie;  $p=0,07$ ).

Różnice w długości czasu do nawrotu między badaniami można częściowo wytłumaczyć różnicami w definicji nawrotu – jak wcześniej wspomniano, w badaniu *BACH* nawrót oznaczał wzrost wskaźnika mTLSS do  $\geq 75\%$  wartości wyjściowej sprzed leczenia, natomiast w badaniu *HANDEL* wymagano nawrotu ciężkiego CHE wg skali PGA. Kryteria stwierdzenia nawrotu w badaniu *HANDEL* były bardziej restrykcyjne – istotnie, ok. 30% pacjentów w badaniu *BACH* nie osiągnęło jeszcze stadium ciężkiego PGA w momencie stwierdzenia nawrotu – co może tłumaczyć dłuższe utrzymywanie się remisji w badaniu *HANDEL*.

Zbiorną analizę czasu do nawrotu ciężkiego CHE wg skali PGA w badaniach randomizowanych 2 i 3 fazy z udziałem alitretynoiny (*BAP00089 - BACH*, *BAP01346 - HANDEL*, *BAP00003 - Ruzicka 2004* i *BAP00091 - Bissonnette 2010*) przedstawiono w publikacji *Schmith 2015*. W przeprowadzonej symulacji oszacowano, że mediana odsetka pacjentów bez nawrotu, definiowanego jako powrót do ciężkiego stadium wg PGA, 24 tygodnie po zakończeniu leczenia alitretynoiną wynosi 83,1%. Wynik ten wydaje się potwierdzać obserwację z badania *HANDEL*, wskazującą na znacząco dłuższy czas utrzymywania się remisji niż oszacowany w badaniu *BACH*: zakładając stałe ryzyko nawrotu w czasie, mediana czasu do nawrotu, oszacowana na podstawie podanego 24-tygodniowego odsetka przeżyć bez nawrotu, wyniosłaby aż 90 tygodni.

W analizie podstawowej przyjęto czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na terapię alitretynoiną lub leczenie wyłącznie miejscowe równy 24 tygodnie, na podstawie badania *BACH*. Podejście to wynika z faktu, że dane dotyczące skuteczności ponownej terapii u chorych z nawrotem (Rozdział 1.4.7.4. ) były dostępne jedynie w badaniu będącym kontynuacją próby *BACH* (*Bissonnette 2010*), a zatem opierały się na definicji nawrotu z *BACH*. Wybór badania *BACH* gwarantował także zachowanie spójności pomiędzy źródłami oszacowań kluczowych parametrów efektywności ocenianej interwencji – skuteczności leczenia pierwszorazowego, ryzyka nawrotu i skuteczności ponownej terapii. Przyjęcie krótszego czasu do nawrotu w ramieniu alitretynoiny jest założeniem konserwatywnym (co

wynika z faktu wyższej skuteczności alitretynoiny względem komparatora), tym bardziej że zgodnie z opisem programu lekowego do ponownego leczenia będą kwalifikowani chorzy z nawrotem ciężkiego CHE. Alternatywny wariant z założeniem średniego czasu do nawrotu na poziomie z badania *HANDEL* (83 miesiące) testowano w analizie wrażliwości.

Średni czas do nawrotu innymi technologiami opcjonalnymi (PUVA, azatiopryna, cyklosporyna) zaczerpnięto z analizy *NICE TA177*. Czas do nawrotu acytretyną – komparatora nieuwzględnionego we wspomnianej analizie brytyjskiej – zaczerpnięto z badania obserwacyjnego *Politeik 2016* włączonego do analizy klinicznej (*Toctino AKL 2017*). Zestawienie wartości przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (analiza podstawowa).

Strategia leczenia	Czas do nawrotu [tyg.]	Źródło
Alitretynoina	24	<i>BACH (Ruzicka 2008)</i>
SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)	24	<i>BACH (Ruzicka 2008)</i>
Acytretyna	18	<i>Politeik 2016 *</i>
PUVA	18	<i>NICE TA177</i>
Azatiopryna	10	<i>NICE TA177</i>
Cyklosporyna	10	<i>NICE TA177</i>

\* na podst. mediany TTR w grupie acytretyny (4 mies.) w badaniu *Politeik 2016*

Dostępne analizy czasu do nawrotu nie pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu w horyzoncie wieloletnim, w związku z czym w modelu założono konserwatywnie, że nawrót występuje docelowo u 100% pacjentów. Założenie to jest uzasadnione przewlekłym i nawrotowym przebiegiem sCHE jak również faktem, że przyjęte w analizie podstawowej oszacowanie czasu do nawrotu opiera się na medianie czasu do nawrotu (wyznaczenie mediany wskazuje, że docelowo nawrót wystąpi u większości chorych).

W analizie wrażliwości testowano bardziej optymistyczny z punktu widzenia skuteczności Toctino wariant z założeniem, że nawrót występuje u 38% pacjentów z odpowiedzią na leczenie alitretynoina i u 35% chorych z odpowiedzią na leczenie wyłącznie miejscowe. Odsetki te obliczono na podstawie liczby nawrotów zaobserwowanych w badaniu *BACH* w okresie do 24 tygodni po zakończeniu terapii (*Ruzicka 2008, Bissonnette 2010*). Przyjęcie ww. odsetków można zatem traktować jako wariant skrajny badania *BACH* zakładający, że nawrót nie występuje po ocenzorowaniu obserwacji, w szczególności po zakończeniu okresu obserwacji czasu do nawrotu (po 24 tygodniu EOT).

W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto wariant z założeniem czasu do nawrotu dla wszystkich komparatorów na poziomie placebo w badaniu *BACH* (24 tygodnie). Z kolei w omówionym wcześniej wariacie AW, w którym czas do nawrotu dla alitretynoiny zaczerpnięto z badania *HANDEL* (83 tygodnie), czas do nawrotu dla każdego komparatora również przyjęto – w celu zachowania spójności definicji nawrotu – na poziomie 83 tygodni.

#### 1.4.7.4. Skuteczność ponownego leczenia u chorych z nawrotem

Ocenę skuteczności drugiego etapu leczenia u pacjentów, którzy uprzednio odpowiedzieli na leczenie w badaniu *BACH*, ale mieli nawrót choroby, przeprowadzono w ramach badania *BAP00091* (kohorta A; *Bissonnette 2010*). Pacjentów zrandomizowano zgodnie z otrzymywaną wcześniej dawką (10 mg lub 30 mg) oraz placebo w stosunku 2:1 (N=70 alitretynoina, N=47 placebo).

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki skuteczności w ramionach leczenia alitretynoiną 30 mg po wcześniejszej odpowiedzi na alitretynoinę (n=49) oraz placebo po wcześniejszej odpowiedzi na placebo (n=13). Ogółem, na zakończenie leczenia ponowną odpowiedź (całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian) osiągnięto u 79,6% (39 z 49) pacjentów stosujących ponownie Toctino 30 mg oraz u 69,2% (9 z 13) chorych stosujących leczenie wyłącznie miejscowe. Podobnie jak w przypadku leczenia pierwszorazowego (zob. Rozdział 1.4.7.2. ), pełne dane dotyczące skuteczności w modelu przedstawiono w postaci rozkładu kohorty wg stopnia zaawansowania PGA w odstępach 4-tygodniowych (zob. Tabela 9). Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.5. , Tabela 90).

*Tabela 9. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (ponowne leczenie) – analiza podstawowa (na podst. Bissonnette 2010).*

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGA			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
<b>Alitretynoina 30 mg</b>				
0	0,694	0,306	0,000	0,000
4	0,106	0,340	0,362	0,191
8	0,021	0,188	0,313	0,479
12	0,041	0,061	0,469	0,429
16	0,041	0,061	0,184	0,714
20	0,041	0,102	0,163	0,694
24	0,082	0,041	0,082	0,796

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGA			
	Placebo (SoC – leczenie wyłącznie miejscowe)			
0	0,769	0,231	0,000	0,000
4	0,154	0,615	0,077	0,154
8	0,077	0,461	0,462	0,000
12	0,000	0,308	0,538	0,154
16	0,000	0,307	0,385	0,308
20	0,000	0,230	0,308	0,462
24	0,000	0,308	0,000	0,692

W ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowo warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności alitretynoiny w oparciu o granice 95% CI dla odsetków odpowiedzi w poszczególnych punktach czasowych. Wyniki AW przedstawiono w Rozdziale 1.7.3.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności ponownego leczenia z udziałem innych terapii systemowych (PUVA, acytretyny, azatiopryny, cyklosporyny), w analizie podstawowej przyjęto skuteczność każdej z terapii opcjonalnych na poziomie skuteczności ponownego leczenia wyłącznie miejscowego (zob. Tabela 9). Należy podkreślić, że założenie to jest bardziej konserwatywne niż podejście zastosowane m.in. w analizie *NICE TA177*, tj. przyjęcie skuteczności reterapii na poziomie skuteczności pierwszej terapii komparatorami, gdyż szansa uzyskania odpowiedzi na ponowną terapię (nawet z zastosowaniem leczenia wyłącznie miejscowego) jest wyższa niż w przypadku pierwszej terapii w populacji nieselekcjonowanej (por. Tabela 7 i Tabela 9).

Wariant z założeniem skuteczności ponownego leczenia PUVA, acytretyny, azatiopryny, cyklosporyny na poziomie jak dla terapii pierwszorazowej (na podst. badania *Tan 2015*, zob. Tabela 7) testowano w analizie wrażliwości.

#### 1.4.7.5. Czas trwania leczenia

Na potrzeby wyznaczenia przepływu pacjentów w modelu w 4-tygodniowych cyklach leczenia, w modelu zdefiniowano zmienne określające minimalną i maksymalną długość leczenia oraz kryteria przerwania leczenia zależnie od stanu odpowiedzi wg PGA. Czas leczenia alitretynoiną w modelu określono w oparciu o zapisy projektu programu lekowego, przyjmując następujące kryteria (zob. także Rozdział 3.3. );

- Terapia Toctino trwa przez 12-24 tygodnie, przy czym:
  - Leczenie pacjentów uzyskujących odpowiedź (całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian) jest przerywane w przypadku osiągnięcia odpowiedzi przed 24 tygodniem (jednak nie wcześniej niż po 12 tygodniach);
  - Leczenie pacjentów pozostających w stopniu ciężkim jest przerywane po 12 tygodniach;
  - Leczenie pacjentów w stopniu łagodnym / umiarkowanym jest kontynuowane przez 24 tygodnie.

W analizie podstawowej, czas trwania terapii oraz kryteria zakończenia leczenia wyłącznie miejscowego, jak również innych terapii systemowych, przyjęto analogicznie jak dla alitretynoiny. Założenie to jest poparte następującymi faktami:

- w badaniach RCT z udziałem alitretynoiny, kryteria zakończenia leczenia i czas trwania terapii były jednakowe dla wszystkich interwencji;
- w badaniu klinicznym dla acytretyny, wykorzystanym jako podstawowe źródło skuteczności innych terapii systemowych (*Tan 2015*), schemat leczenia był identyczny jak w badaniu *BACH* (leczenie 12-24 tygodniowe, zależnie od odpowiedzi na leczenie);
- przeciętny czas trwania leczenia PUVA, acytretyną, azatiopryną i cyklosporyną wynosi – wg opinii polskich ekspertów przedstawionej w przeprowadzonym badaniu ankietowym – ok. 12-16 tygodni (12-24 tygodnie w przypadku acytretyny), zatem nie odbiega znacząco od średniego czasu leczenia wynikającego z uwzględnienia przyjętych założeń.

W oparciu o powyższe uznano, że przyjęcie takich samych założeń dotyczących czasu leczenia dla wszystkich interwencji zapewni lepszą porównywalność ocenianych interwencji, jak również – ze względu na stosunkowo niskie koszty komparatorów w stosunku do ceny ocenianej interwencji – nie będzie mieć znaczącego wpływu na koszty inkrementalne.

Podstawowe założenia dotyczące czasu trwania jednego cyklu leczenia oraz kryteriów przerwania terapii podsumowano poniższe tabeli.

Tabela 10. Parametry określające czas jednego cyklu leczenia CHE w modelu (analiza podstawowa).

Parametr	Toctino	SoC; inne komparatory	Źródło
Minimalny czas leczenia pacjentów z odpowiedzią (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian) [tyg.]	12	12	Projekt programu lekowego Toctino
Średni czas leczenia pacjentów z odpowiedzią [tyg.]	16	16	Oszacowanie na podstawie schematu leczenia w programie i danych o skuteczności leczenia (zob. Tabela 6)
Czas leczenia pacjentów w stopniu ciężkim [tyg.]	12	12	Projekt programu lekowego Toctino
Czas leczenia pacjentów w stopniu łagodnym / umiarkowanym [tyg.]	24	24	Projekt programu lekowego Toctino

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne założenia dotyczące czasu leczenia alitretynoiną i technologiami opcjonalnymi:

- dwa dodatkowe warianty czasu leczenia alitretynoiną, zakładające że: 1) pacjenci z odpowiedzią na leczenie przed 24. tygodniem kontynuują leczenie przez 24 tygodnie (wariant zgodny z kryteriami w badaniu *HANDEL*); 2) pacjenci, u których po pierwszych 12 tygodniach leczenia choroba ma nadal ciężką postać, kontynuują terapię przez 24 tygodnie (wariant zgodny z kryteriami w badaniu *BACH*).
- W wariancie skuteczności komparatorów w oparciu o dane z raportu *NICE TA177*, założenia dotyczące czasu leczenia komparatorami oparto na tym samym źródle (zob. Rozdział 3.7.2. ).

W analizie podstawowej nie uwzględniono zakończenia leczenia z innych przyczyn (np. zdarzeń niepożądanych, decyzji pacjenta), co jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia oszacowania kosztów leczenia. W modelu ekonomicznym istniała możliwość uwzględnienia przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w oparciu o odsetki pacjentów przerywających leczenie w badaniu *BACH* (pierwsza terapia) i *Bissonnette 2010* (ponowna terapia), jednak wariant ten uwzględniono – z następujących przyczyn – wyłącznie w analizie wrażliwości:

- Ze względu na brak możliwości redukcji dawki alitretynoiny w badaniu *BACH*, odsetki przerwania leczenia w powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu alitretynoiny 30 mg mogą nie odpowiadać praktyce klinicznej (zob. dyskusja w *Ruzicka 2008*)
- Najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia w badaniu *BACH* była niewystarczająca odpowiedź na leczenie (*CSR BAP00089*), co oznacza że część raportowanych w



*BACH* przerwań leczenia została już uwzględniona w modelu (poprzez kryterium zakończenia leczenia u pacjentów, u których choroba ma nadal ciężką postać po 12 tygodniach ciągłej terapii)

- W badaniu *BACH* uwzględniono przerwania leczenia z przyczyn, które mogą nie występować w warunkach programu lekowego (np. przyczyny administracyjne)
- Odsetki przerwań leczenia nie są powiązane w modelu z parametrami skuteczności, tj. wpływają wyłącznie na oszacowania kosztów, co utrudnia interpretację wyników w przypadku modyfikacji ww. odsetków, a w skrajnym przypadku może prowadzić do paradoksalnych wyników.
- Nie odnaleziono analogicznych danych dotyczących przerwania leczenia dla innych terapii systemowych.

Odsetki przerwań leczenia uwzględnione w AW przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.7.4. ).

#### **1.4.7.6. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Częstości zdarzeń niepożądanych posłużyły w modelu ekonomicznym do obliczenia kosztów (zob. Rozdział 1.4.7.8.1.6. ) oraz utraty użyteczności (zob. Rozdział 1.4.7.7.2. ) związanej z wystąpieniem AEs w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane towarzyszące leczeniu ciężkiego CHE, występujące – w co najmniej jednym ramieniu leczenia – z częstością powyżej 5% przynajmniej w jednym badaniu RCT (*BACH*, *HANDEL*), w przypadku których stwierdzono (w metaanalizie badań RCT) istotne różnice w częstości występowania między alitretynoiną 30 mg a placebo:

- Ból głowy;
- Rumień;
- Nudności;
- Zaczerwienienie.

W analizie pominięto zdarzenia niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Zdarzenia te były najczęściej bezobjawowe i przejściowe, a w badaniu *BACH* nie stosowano rutynowo żadnych leków w związku z występowaniem nieprawidłowości laboratoryjnych (*Ruzicka 2008*). W związku z powyższym założono, że ta kategoria AE nie ma istotnego wpływu na koszty oraz jakość życia chorych.

Częstości zdarzeń niepożądanych w ramieniu leczenia wyłącznie miejscowego (SoC / placebo) przyjęto na poziomie odsetków AEs w połączonych ramionach placebo z badań RCT – *BACH* i *HANDEL*. Szczegółowe dane z badań RCT przedstawiono w Rozdziale 3.5. (Tabela 91).

Częstości poszczególnych zdarzeń w ramieniu Toctino obliczono jako iloczyn częstości w grupie kontrolnej (placebo) oraz ryzyka względnego wystąpienia danego zdarzenia (RR) dla alitretynoiny 30 mg vs placebo, pochodzącego z metaanalizy danych z badań *BACH* i *HANDEL* (szczegóły metaanalizy w *Toctino AKL 2017*). Wartości ryzyka względnego wystąpienia poszczególnych zdarzeń, dla porównania Toctino z placebo, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ryzyko względne wystąpienia AEs: alitretynoina 30 mg vs placebo.

Zdarzenie niepożądane	Alitretynoina 30 mg vs placebo Ryzyko względne (95% CI) *
Ból głowy	3,42 (2,44; 4,80)
Rumień	5,80 (2,11; 15,96)
Nudności	3,93 (1,79; 8,61)
Zaczerwienienie	7,92 (2,56; 24,54)

\* metaanaliza badań RCT – *BACH* i *HANDEL*; zob. *Toctino AKL 2017*

Obliczone prawdopodobieństwa wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną w dawce 30 mg oraz terapią wyłącznie miejscową zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg i SoC.

Zdarzenie niepożądane	SoC *	Toctino **	Źródło
Ból głowy	7,4%	25,2%	<i>BACH</i> & <i>HANDEL</i>
Rumień	0,8%	4,6%	<i>BACH</i> & <i>HANDEL</i>
Nudności	1,4%	5,5%	<i>BACH</i> & <i>HANDEL</i>
Zaczerwienienie	0,6%	4,7%	<i>BACH</i> & <i>HANDEL</i>

\* częstość dla połączonych grup placebo z badań *BACH* i *HANDEL* (zob. Tabela 68)

\*\* obliczono jako iloczyn częstości w grupie placebo (SoC) i ryzyka względnego (RR) dla porównania alitretynoiny 30 mg vs placebo

Minimalne i maksymalne częstości AE w ramieniu alitretynoiny, obliczone w oparciu o granice 95% CI dla ryzyka względnego, testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdziały 1.7.1. i 1.7.3. ).

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania alitretynoiny z innymi terapiami systemowymi, częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PUVA, acytretną, azatiopryną i cyklo-

sporyną przyjęto na poziomie obserwowanym w ramieniu leczenia wyłącznie miejscowego (placebo). Założenie to można uznać za konserwatywne w świetle udowodnionej toksyczności innych terapii systemowych, w związku z czym w analizie wrażliwości przetestowano dodatkowo wariant z założeniem częstości AEs dla wszystkich aktywnych komparatorów na poziomie alitretynoiny.

#### 1.4.7.7. *Użyteczności stanów zdrowia*

##### 1.4.7.7.1. Wprowadzenie

Miarą wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Liczbę QALY uzyskanych dzięki zastosowaniu każdej z porównywanych strategii obliczano poprzez ważenie czasu spędzonego w poszczególnych stanach zdrowia wartościami użyteczności poszczególnych stanów i zdarzeń klinicznych.

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego (zob. Wykres 1), użyteczność oszacowano dla następujących stanów zdrowotnych:

- Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych;
- Remisja zmian chorobowych;
- Łagodny CHE;
- Umiarkowany CHE;
- Ciężki CHE;
- CHE oporny na leczenie.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) *AOTMiT 2016*, poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego ze źródeł wtórnych należy przeprowadzić systematyczny przegląd literatury, który obejmuje zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia publikacji oraz przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE. Możliwe jest także wyszukiwanie danych w innych źródłach oraz w wyszukiwarkach internetowych. Preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, w drugim kroku należy poszukiwać wartości użyteczności uzyskanych metodą SF-6D lub HUI, a w ewentualnym kolejnym etapie, innymi metodami pośrednimi pomiaru użyteczności.

Za źródła danych o wartościach użyteczności mogą służyć:

- publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności;

- niepublikowane dane, najczęściej pochodzące z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej;
- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

Omówienie przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4. ).

#### 1.4.7.7.2. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących główne źródło danych o skuteczności klinicznej leczenia produktu Toctino (*BACH i HANDEL*), nie przeprowadzono oceny jakości życia opartej na preferencjach (użyteczności). Z tego względu oszacowanie użyteczności stanów zdrowia w modelu oparto w całości na wynikach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (szczegóły w Rozdziale 3.4. ).

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych *AOTMiT 2016*, w procesie wyboru użyteczności do analizy podstawowej kierowano się następującymi kryteriami:

- Preferowano zestawy użyteczności, tj. użyteczności dla wszystkich stanów pochodzące z jednego badania, otrzymane tą samą metodą, dobrze dopasowane do definicji stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji;
- Preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia był kwestionariusz EQ-5D.

Kwestionariusz EQ-5D zastosowano we wszystkich 9 badaniach włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia związanych z CHE (zob. Rozdział 1.1. ), przy czym w jednym badaniu podano wyłącznie wartość EQ-VAS bez przedstawienia indeksu użyteczności (*Gola 2013*). Ponadto w trzech badaniach, wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskano przy pomocy mapowania kwestionariusza specyficznego dla chorób dermatologicznych (DLQI) do miary użyteczności EQ-5D (*Blank 2010, NICE TA177, Cortesi 2014*).

Użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych do zdefiniowanych w modelu, zależnych od stopnia ciężkości CHE wg skali PGA, przedstawiono w badaniach *Blank 2010, NICE TA177 i Thaçi 2016*. Dodatkowo, opublikowana w badaniu *Cortesi 2014* funkcja regresji wiążąca DLQI z EQ-5D również umożliwia wyznaczenie użyteczności dla stanów zdrowotnych modelu.

W badaniu *Küster 2017* przedstawiono użyteczności dla stanów „ciężkiego (niekontrolowanego)” i „łagodnego (kontrolowanego)” CHE, jednak ze względu na brak powiązania ww. stanów ze skalą PGA, jak również przeprowadzenie pomiaru użyteczności z użyciem nierekomendowanych metod

bezpośrednich (TTO, VAS), badanie *Küster 2017* wykluczono z dalszego procesu wyboru użyteczności podstawowej. W pozostałych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, użyteczność przedstawiono bez podziału na stopień ciężkości CHE, co uniemożliwiło wykorzystanie ww. badań w niniejszej analizie.

Ostatecznie, jako potencjalne źródło oszacowań użyteczności w analizie podstawowej rozważano badania *Blank 2010*, *NICE TA177*, *Cortesi 2014* i *Thaçi 2016*.

W badaniach *Blank 2010* oraz *NICE TA177* wykorzystano tę samą metodę wyznaczenia użyteczności na potrzeby oceny efektywności kosztów alitretynoiny w leczeniu ciężkiego CHE. Ze względu na brak bezpośrednich danych dotyczących użyteczności ze względu na stan ciężkości wg PGA, autorzy zastosowali dwustopniowy proces mapowania z instrumentów specyficznych dla choroby (PGA, DLQI) do użyteczności. W pierwszym etapie, w oparciu o wyniki analizy badającej związek między zmianą stopnia ciężkości wg PGA a wartością DLQI niezależnie od zastosowanego leczenia (*Freemantle 2009*), każdemu ze stanów ciężkości wg PGA (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych; łagodny; umiarkowany; ciężki) przypisano średnią wartość DLQI. Następnie, wartości DLQI przełożono na miarę użyteczności przy pomocy liniowej funkcji mapującej:

$$EQ5D_{index} = 0,956 - 0,0248 \cdot DLQI.$$

Istotnym ograniczeniem ww. oszacowania, zauważonym również przez ERG w ramach oceny analizy HTA dla alitretynoiny w Anglii (*NICE TA177*), jest wykorzystanie algorytmu mapującego wyznaczonego dla chorych z umiarkowaną/ciężką łuszczycą plackowatą (*Woolacott 2006*), tj. w populacji nie w pełni zgodnej z docelową.

Problem związanego z brakiem algorytmu mapującego DLQI do EQ-5D w populacji chorych z CHE został rozwiązany kilka lat później wraz z publikacją badania *Cortesi 2014*. W oparciu o analizę danych HRQoL (mierzonej kwestionariuszami DLQI i EQ-5D) pochodzących z grupy n=104 pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe, wyznaczono jedno- i wielokierunkowy model regresji (z dostosowaniem do wieku, płci i stopnia ciężkości choroby) celem oceny związku między sumarycznym wynikiem DLQI a użytecznością EQ-5D. W modelu jednokierunkowym (z użyciem DLQI jako jedynej zmiennej niezależnej) uzyskano zależność

$$EQ5D_{index} = 0,784 - 0,025 \cdot DLQI,$$

natomiast w wielokierunkowym modelu regresji, z uwzględnieniem wskaźnika mTLSS jako dodatkowej zmiennej objaśniającej:

$$EQ5D_{index} = 1,010 - 0,020 \cdot DLQI - 0,020 \cdot mTLSS.$$

Związek między DLQI a EQ-5D był istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ) w obu modelach, co znalazło odzwierciedlenie w wąskich przedziałach ufności dla współczynnika regresji przy zmiennej DLQI: (-0,030; -0,020) w modelu jednoczynnikowym i (-0,028; -0,011) w modelu z dodatkową zmienną mTLSS.

Przedstawiony algorytm mapujący, wraz z danymi wiążącymi kategorie ciężkości wg PGA z wartością DLQI, umożliwia wyznaczenie użyteczności w stanach zdrowotnych zdefiniowanych w modelu, przy czym – w odróżnieniu od analiz *Blank 2010*, *NICE TA177* – pozwala na zachowanie spójności między populacją dla której przeprowadzono mapowanie a populacją docelową.

W ostatnim z badań rozważanych jako potencjalne źródło podstawowych użyteczności w modelu (*Thaçi 2016*), jakość życia związaną ze zdrowiem mierzono instrumentem EQ-5D, jednak wyniki HRQoL w podziale na stopień ciężkości wg PGA przedstawiono jedynie na skali wizualnej (EQ-VAS), bez podania bardziej preferowanego indeksu użyteczności EQ-5D. Mimo, że przedstawiony w publikacji wykres EQ-5D VAS vs użyteczność (indeks) EQ-5D wskazuje na liniową zależność między ww. wskaźnikami w czasie, bezpośrednie przełożenie tej zależności dla poszczególnych stanów ciężkości wg PGA jest obciążone niepewnością. Z tego względu, jak również mając na uwadze brak zasadności uwzględnienia EQ-VAS jako podstawowej miary użyteczności, wyniki badania *Thaçi 2016* uznano za wartościowe źródło danych wyłącznie na potrzeby analizy wrażliwości.

Na podstawie omówionych przesłanek, jako podstawowe źródło oszacowań użyteczności wybrano badanie *Cortesi 2014*. Użyteczności dla stanów zdrowotnych modelu wyznaczono dwustopniowo, analogicznie jak w analizach *Blank 2010* i *NICE TA177*:

W pierwszym etapie wyznaczono związek między kategorią ciężkości CHE wg skali PGA a wartością wskaźnika DLQI. Zależność tę zaczerpnięto z analizy danych pacjentów uczestniczących w badaniu II fazy dla alitretynoiny w leczeniu CHE opornego na leczenie miejscowe (*Freemantle 2009*). Związek między zmianą stopnia ciężkości wg PGA a jakością życia związaną ze zdrowiem analizowano z użyciem modelu mieszanego w oparciu o zestaw  $n=162$  sparowanych obserwacji DLQI i PGA. Wartości DLQI odpowiadające poszczególnym stanom zdrowotnym przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 13. Zależność między kategorią ciężkości CHE wg PGA a wskaźnikiem DLQI (analiza podstawowa).*

Stopień ciężkości CHE wg PGA	Średnia wartość DLQI odpowiadająca kategorii PGA	Źródło
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	1,74	<i>Freemantle 2009</i>

Stopień ciężkości CHE wg PGA	Średnia wartość DLQI odpowiadająca kategorii PGA	Źródło
Łagodny	5,93	
Umiarkowany	9,78	
Ciężki	15,08	

W drugim etapie oszacowania użyteczności wykorzystano jednokierunkowy model regresji z badania *Cortesi 2014*, obliczając użyteczność dla każdego ze stanów PGA w oparciu o odpowiadającą mu wartość DLQI:

$$EQ5D_{index} = 0,784 - 0,025 \cdot DLQI.$$

Założono przy tym – analogicznie jak w analizie *NICE TA177* – że użyteczność w stanie remisji (po zakończeniu leczenia wskutek uzyskania całkowitego / prawie całkowitego ustąpienia zmian chorobowych) będzie równa użyteczności dla stanu „Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych”, a użyteczność w stanie oporności na leczenie (stan po zakończeniu leczenia bez uzyskania odpowiedzi) będzie odpowiadać użyteczności ciężkiego CHE (co jest równoznaczne z założeniem, że chorzy nieskutecznie leczeni natychmiast wracają do stanu wyjściowego sprzed leczenia).

Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia określonych w modelu (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	Użyteczność stanu zdrowia *	Źródło
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	0,741	
Remisja (po zakończeniu leczenia)	0,741	
Łagodny CHE	0,636	<i>Freemantle 2009</i> (związek między PGA a DLQI)
Umiarkowany CHE	0,540	<i>Cortesi 2014</i> (algorytm wiążący DLQI z EQ-5D)
Ciężki CHE	0,407	
CHE oporny na leczenie	0,407	

\* obliczona jako  $0,784 - 0,025 \times DLQI$ ; średnie wartości DLQI w poszczególnych stanach przedstawia Tabela 13

W adaptacji polskiej modelu ekonomicznego uwzględniono również utratę użyteczności związaną z wystąpieniem bólu głowy, najczęstszego zdarzenia niepożądanego występującego podczas leczenia alitretynoiną (20-30% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane, w przypadku których stwierdzono (w metaanalizie badań RCT – *BACH* i *HANDEL*) większą częstość występowania w ramieniu Toctino (rumień, zaczerwienienie i nudności; zob. *Toctino AKL 2017*), występowały u  $\leq 5\%$  pacjentów i były

przejściowe, w związku z czym uznano, że ich wpływ na jakość życia chorych będzie niewielki i nie wpłynie istotnie na inkrementalny efekt ocenianej interwencji.

W ramach szybkiego przeglądu bazy Medline zidentyfikowano jedno badanie nakierowane na ocenę utraty użyteczności związanej z bólem głowy (Xu 2010). Utrata użyteczności podczas łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego epizodu bólu głowy wyniosła odpowiednio -0,140, -0,186 i -0,493. W analizie podstawowej, utratę użyteczności założono na poziomie wartości dla umiarkowanego bólu głowy (-0,186), natomiast wartości skrajne testowano w analizie wrażliwości.

Utratę użyteczności naliczano przez jeden 4-tygodniowy cykl u odsetka pacjentów, u których wystąpił ból głowy w trakcie leczenia (25,2% - alitretynoinę i 7,4% otrzymujących komparatory; zob. Rozdział 1.4.7.6. ).

#### 1.4.7.7.3. Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości

W związku z niepewnością towarzyszącą oszacowaniu użyteczności w modelu ekonomicznym (zob. Rozdział 1.4.7.7.2. ), w analizie wrażliwości testowano warianty uwzględniające:

- skrajny (minimalny i maksymalny) wpływ ciężkości choroby na użyteczność,
- alternatywne zestawy użyteczności pochodzące z innych źródeł zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego,
- niepewność oszacowania użyteczności opornego CHE.

W wariantach minimalnego (AW1) i maksymalnego (AW2) wpływu ciężkości choroby na użyteczność przyjęto odpowiednio wartość górnej (-0,020) i dolnej (-0,030) granicy 95% CI dla współczynnika regresji przy zmiennej DLQI w podstawowym algorytmie mapującym (zob. Rozdział 1.4.7.7.2. ).

W oddzielnym wariantcie (AW3) testowano niepewność oszacowania związku między stopniem ciężkości PGA a DLQI, uwzględniając wyniki pochodzące z badania *FUGETTA*, w którym oceniano wpływ alitretynoiny na jakość życia chorych z ciężkim CHE w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Augustin 2016*; zob. Tabela 15).



Tabela 15. Zależność między kategorią ciężkości CHE wg PGA a wskaźnikiem DLQI (analiza wrażliwości).

Stopień ciężkości CHE wg PGA	Średnia wartość DLQI odpowiadająca kategorii PGA	Źródło
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	2,38	Obliczono na podst. <i>Augustin 2016</i> *
Łagodny	6,14	
Umiarkowany	10,16	
Ciężki	14,60	

\* średnie ważone liczebnością pacjentów z wartości w punktach czasowych: 0, 4, 12 i 24 tyg.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie *NICE TA177*, oparte na pierwotnym algorytmie mapującym pochodzącym z populacji osób z łuszczycą (AW4).

W dwóch wariantach AW testowano użyteczności oszacowane na podstawie badania *Thaçi 2016*. W pierwszej analizie (AW5) wykorzystano bezpośrednio wartości EQ-VAS dla poszczególnych kategorii PGA. W tym celu odczytano z wykresu a następnie uśredniono wartości z punktów czasowych 0, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tyg. leczenia. W drugim wariantcie analizy wrażliwości (AW6) wykonano dodatkowo translację wyników EQ-VAS do wartości użyteczności EQ-5D, przyjmując, że użyteczność dla stanu całkowitej/prawie całkowitej remisji będzie równa średniej użyteczności w populacji ogólnej Polski w grupie wiekowej odpowiadającej wyjściowej charakterystyce pacjentów (0,903 w grupie 45-54 r.ż.; *Golicki 2015*), a względna zmiana użyteczności między stanami będzie taka sama jak obserwowana na skali EQ-VAS.

W ostatnim wariantcie analizy wrażliwości (AW7) testowano założenie związane z użytecznością w stanie oporności na leczenie. W analizie podstawowej przyjęto, że użyteczność ta będzie odpowiadać stanowi ciężkiego CHE, co jest równoznaczne z założeniem natychmiastowego powrotu do wyjściowego stanu zdrowia po nieskutecznym leczeniu. Biorąc pod uwagę, że w stanie oporności na leczenie mogą znajdować się – przynajmniej w pierwszych tygodniach po zakończeniu terapii – również chorzy z łagodnym i umiarkowanym CHE, uznano za zasadne przetestowanie konserwatywnego wariantu, w którym użyteczność w stanie opornego CHE przyjęto na poziomie średniej z użyteczności dla łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego CHE.

Wartości użyteczności przyjęte w każdym z omawianych wariantów AW zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia określonych w modelu (analiza wrażliwości).

Stan zdrowotny	AW1	AW2	AW3	AW4	AW5	AW6	AW7
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	0,749	0,732	0,725	0,913	0,837	0,903	0,741
Remisja (po zakończeniu leczenia)	0,749	0,732	0,725	0,913	0,837	0,903	0,741
Łagodny CHE	0,665	0,606	0,631	0,809	0,744	0,802	0,636
Umiarkowany CHE	0,588	0,491	0,530	0,713	0,605	0,652	0,540
Ciężki CHE	0,482	0,332	0,419	0,582	0,489	0,527	0,407
CHE oporny na leczenie	0,482	0,332	0,419	0,582	0,489	0,527	0,528

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.7.3.

#### 1.4.7.8. Zużycie zasobów i koszty bezpośrednie leczenia CHE

W analizie kosztów wyróżnione następujące składowe kosztów bezpośrednich wyprysku rąk:

- Koszty w okresie leczenia (koszty interwencji – leków i świadczeń, koszty podania leków i monitorowania leczenia, koszty diagnostyki, zapobiegania ciąży, leczenia zdarzeń niepożądanych);
- Koszty w fazie remisji choroby;
- Koszty w fazie CHE opornego na leczenie.

Oszacowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.8.1., a zużycie zasobów w zależności od strategii leczenia i fazy choroby – w Rozdziale 1.4.7.8.2.

##### 1.4.7.8.1. Koszty jednostkowe

Zestawienie kosztów jednostkowych przyjętych w modelu zamieszczono w kolejnych podrozdziałach. W przypadkach, gdy koszty różniły się z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej, oszacowania przedstawiono z podziałem na perspektywę (PPP+P / PPP); w pozostałych sytuacjach (brak współpłacenia chorego), podane koszty odnoszą się każdej z perspektyw analizy. Koszty bezpośrednie z perspektywy społecznej są identyczne jak z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Koszty leków obliczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. (MZ 25/10/2017) oraz informacji DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń-lipiec 2017 r (DGL

20/10/2017). W szczególności, jednostkowe koszty leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego obliczono jako średnią wartość refundacji za jednostkę poszczególnych preparatów, ważoną liczbą zrefundowanych jednostek wg danych DGL. Podobnie, koszty z perspektywy pacjenta obliczono jako średnią dopłatę świadczeniobiorców za poszczególne preparaty (MZ 25/10/2017), ważoną liczbą zrefundowanych preparatów. Koszt z perspektywy wspólnej stanowił sumę kosztów płatnika publicznego i pacjenta.

Koszty świadczeń przyjmowano w oparciu o załączniki do aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy lekowe (NFZ 98/2017/DSOZ) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 62/2017/DSOZ).

#### 1.4.7.8.1.1. Koszty związane z programem lekowym

##### 1.4.7.8.1.1.1. Koszt alitretynoiny

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Toctino w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Toctino wynosi [REDACTED]

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) założono, że produkt leczniczy Toctino będzie zakwalifikowany do nowej, odrębnej grupy limitowej obejmującej alitretynoinę, [REDACTED]

[REDACTED] Obliczone na tej podstawie ceny urzędowe oraz limity refundacji za opakowanie jednostkowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Podstawa limitu	Limit finansowania
Toctino, 30 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Toctino, 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt refundacji alitretynoiny ze strony płatnika publicznego jest [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]. Zgodnie z opisem projektu programu, zalecana dawka alitretynoiny wynosi 30 mg raz na dobę, przy czym u pacjentów z nieakceptowalnymi reakcjami niepożądanymi na dawkę 30 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg raz na dobę [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Toctino dla płatnika w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Produkt leczniczy	Cena dla płatnika - bez uwzględnienia RSS		Cena dla płatnika - z uwzględnieniem RSS (efektywna)	
	za opakowanie	za tabletkę	za opakowanie	za tabletkę
Toctino, 30 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Toctino, 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cena jednej tabletki alitretynoiny wynosi [redacted]  
[redacted]

*1.4.7.8.1.1.2. Koszt wizyty monitorującej w programie*

Zgodnie z projektem opisu programu lekowego, wizyty monitorujące będą przeprowadzane w celu wydania pacjentowi leku, zlecenia badań diagnostycznych (i kontrolnych testów ciążowych u kobiet w wieku rozrodczym) oraz – od 12 tygodnia leczenia – oceny skuteczności dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia (zob. Rozdział 3.3. ). Założono, że wizyty te będą realizowane w trybie ambulatoryjnym, gdyż zarówno zakres badań diagnostycznych jak i oceny skuteczności nie wymaga pobytu pacjenta w szpitalu. Obowiązująca od 1 października 2017 r. wycena świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wynosi 108,16 zł (NFZ 98/2017/DSOZ, załącznik 1).

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, kwalifikacja świadczeniobiorców do leczenia alitretynołą będzie przeprowadzana przez lekarzy specjalistów dermatologii, bez udziału Zespołu Koordynacyjnego. W związku z powyższym nie było zasadne uwzględnienie kosztu świadczenia „kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”, naliczanego w przypadku programów lekowych wymagających powołania Zespołu Koordynacyjnego przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (jak np. w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej; NFZ 98/2017/DSOZ).

*1.4.7.8.1.1.3. Ryczałt za diagnostykę w programie*

Zakładając realizację leczenia alitretynołą w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę (NFZ 98/2017/DSOZ).

Kwotę ryczałtu za diagnostykę w przeliczeniu na pełny 24-tygodniowy cykl terapii oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, określonych w opisie projektu programu (zob. Rozdział 3.3. ), oraz ceny jednostkowe poszczególnych badań pochodzące z aktualnych, dostępnych *online* cenników usług 10 świadczeniodawców. Szczegółowe ceny w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 1.1. ).

Liczbę wykonanych badań diagnostycznych podczas kwalifikacji i w trakcie leczenia, ceny jednostkowe badań oraz obliczony średni koszt diagnostyki w okresie 24-tygodniowego cyklu leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 19. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie.*

--	--	--	--	--	--



Koszt diagnostyki we wnioskowanym programie leczenia ciężkiego CHE alitretynoiną oszacowano na 454,04 zł w pełnym (24-tygodniowym) cyklu terapii.

Zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt można rozliczać proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (NFZ 53/2017/DSOZ, załącznik 2). W związku z powyższym, wartość ryczałtu w ramieniu alitretynoiny naliczano w wysokości  $4/24 \times 454,04 \text{ zł} = 75,67 \text{ zł}$  w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia w modelu.

#### 1.4.7.8.1.1.4. Koszty związane z programem – zestawienie zbiorcze

Zestawienie kosztów ponoszonych w ramach programu lekowego w ciągu jednego 4-tygodniowego cyklu leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Koszty związane z programem w przeliczeniu na cykl 4-tygodniowy – zestawienie zbiorcze.

Kategoria kosztu	Jednostka	Koszt / jednostkę	Liczba zużytych jednostek / 4 tyg. *	Koszt / 4 tyg.
Alitretynoina	1 tabletką	[REDACTED]	28	[REDACTED]
Wizyty monitorujące	1 wizyta	108,16 zł	1	108,16 zł
Ryczałt za diagnostykę	Ryczałt za pełną terapię 24 tyg.	454,04 zł	0,17 (= 4/24)	75,67 zł

Wydatki związane z programem ponoszone są w całości z perspektywy płatnika publicznego, zatem są jednakowe dla każdej z przyjętych w analizie perspektyw (PPP, PPP+P, społeczna). Szczegółowe omówienie poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w poprzednich podrozdziałach (zob. Rozdziały 1.4.7.8.1.1.1. - 1.4.7.8.1.1.3. ).

#### 1.4.7.8.1.2. Koszty innych terapii opcjonalnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowanie kosztu leczenia systemowego (acytretyna, azatiopryna i cyklosporyna) oraz fotochemioterapii PUVA (na którą składa się podanie psoralenu w celu uaktywnienia światłoczułości a następnie zabieg naświetlania promieniowaniem UV-A), w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl terapii.

Założenia dotyczące dawkowania leków i częstotliwości sesji PUVA oparto na badaniach klinicznych dotyczących stosowania tych terapii w leczeniu CHE odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Toctino AKL 2017), jak również charakterystykach produktów leczniczych. W szczególności przyjęto, że:

- Naświetlania PUVA prowadzone są 3 razy w tygodniu, a przed zabiegiem pacjenci poddawani są działaniu psoralenu w dawce 40 mg (*Wolska 2012, ChPL Oxsoralen*)
- Dawka dobowa acytretyny wynosi 30 mg (*Tan 2015, ChPL Acitren*)
- Dawkowanie azatiopryny wynosi 100 mg/dobę (średnia dawka końcowa azatiopryny w badaniu *Oosterhaven 2017*)
- Dawka dobowa cyklosporyny wynosi 3 mg/kg mc. (*Granlund 1996; ChPL Equoral*).

Fotocemioterapia PUVA jest aktualnie finansowana z budżetu NFZ w ramach świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i rozliczane poprzez grupę zabiegową Z25 (NFZ 62/2017/DSOZ). Charakterystykę i wycenę świadczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wycena świadczenia fotocemioterapii w Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (PUVA).

Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod Grupy	Wartość punktowa
99.821	Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	5.31.00.0000025	Z25	9

Ceny jednostkowe leków – acytretyny, azatiopryny, cyklosporyny i psoralenu (metoksalen) zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych na dzień 1 listopada 2017 r. (MZ 25/10/2017) oraz komunikatów DGL o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków. Jak jednak wcześniej zaznaczono (zob. Rozdział 1.3.3. ), zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna i acytretyna) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej (odpowiednio: „ciężkie atopowe zapalenie skóry, które wymaga leczenia ogólnego” (*ChPL Equoral*) oraz „ciężkie, oporne na leczenie postacie zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i/lub nadmiernym rogowaceniem” (*ChPL Acitren*)). W związku z powyższym, omówione poniżej założenia dotyczące refundacji komparatorów należy traktować jako upraszczające.

W oparciu o powyższe, w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego założono, że acytretyna i cyklosporyna są objęte refundacją w ramach rozważanego wskazania leczenia sCHE, natomiast koszty stosowania azatiopryny i metoksalen są w całości pokrywane przez pacjenta. W dwóch wariantach analizy wrażliwości przyjęto natomiast skrajne założenia poziomu współpłacenia NFZ: w pierwszym wariantcie założono, że wszystkie leki stosowane *off-label* są objęte refundacją, natomiast w drugim wariantcie założono brak refundacji wszystkich technologii opcjonalnych. Należy



zauważyć, że założenia dotyczące poziomu współpłacenia płatnika i pacjenta nie wpływają na koszty leków z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy społecznej.

Ceny jednostkowe leków w analizie podstawowej, obliczone jako średnie ceny ważone liczbą zrefundowanych preparatów za styczeń-lipiec 2017 r (DGL 20/10/2017), przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Cena jednostkowa leków stosowanych w terapii systemowej CHE.

Postać i dawka	Jednostka	Cena za jednostkę [zł]		
		PPP	Pacjent (P)	PPP+P
PUVA (psoralen)	1 mg	0,0000	0,0353	0,0353
Azatiopryna	1 mg	0,0000	0,0120	0,0120
Acytretyna	1 mg	0,1525	0,0080	0,1605
Cyklosporyna	1 mg	0,0529	0,0024	0,0553

Koszt leczenia systemowego w 4-tygodniowym cyklu, obliczony na podstawie założonego zużycia leków i procedur oraz ich kosztów jednostkowych, zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23. Koszt innych terapii systemowych w cyklu 4-tygodniowym.

Interwencja	Jednostka	Liczba jednostek / dobę	Koszt / 4 tyg. [zł] **		
			PPP	pacjent	PPP+P
PUVA – procedura	1 sesja	0,428571429 (3x/tydzień)	108,00	0,00	108,00
PUVA - psoralen	1 mg	17,14285714 (40 mg/sesję)	0,00	16,95	16,95
PUVA (łącznie)	-	-	108,00	16,95	124,95
Azatiopryna	1 mg	100,00	0,00	33,61	33,61
Acytretyna	1 mg	30,00	128,13	6,69	134,81
Cyklosporyna	1 mg	243,00 (3 mg/kg mc) *	359,88	16,36	376,23

\* średnia masa ciała = 81 kg (na podst. badania BACH – Ruzicka 2008; zob. także Rozdział 1.4.7.1. )

\*\* obliczono jako liczba jednostek/dobę × cena za jednostkę × 28

W testowanych w ramach AW wariantach skrajnych współpłacenia NFZ za leki, koszty 4-tygodniowego leczenia z perspektywy płatnika publicznego oszacowano odpowiednio na: 108 zł – PUVA i 0 zł – pozostałe terapie (założenie braku refundacji każdego z leków) oraz 111,98 zł - PUVA, 128,12 zł - acytretyna, 29,65 zł - azatiopryna i 359,87 zł – cyklosporyna (założenie refundacji wszystkich leków).

## 1.4.7.8.1.3. Koszty leczenia standardowego (leczenie miejscowe)

W modelu założono, że w każdym ramieniu leczenia – zarówno terapii wyłącznie miejscowej, jak i strategiach terapii systemowej – chorzy stosują ciągle standardowe leczenie miejscowe w postaci emolientów. Emolienty stosowano również w kluczowych badaniach RCT dla alitretynoiny, zarówno jako uzupełnienie terapii Toctino, jak i w grupie placebo.

Czterotygodniowy koszt stosowania emolientów obliczono na podstawie średniej ceny preparatu La Roche Posay Lipikar Ap Balsam Do Skóry Atopowej 400 ml zaczerpniętej z cenników 6 aptek internetowych (56,68 zł; zob. Rozdział 3.10. ), przyjmując, że w 4-tygodniowym cyklu zużywane jest 100 ml emolientu (1/4 opakowania). Oszacowany koszt emolientu wynosi 14,17 zł/4 tygodnie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P). Preparaty z grupy emolientów nie są współfinansowane ze środków publicznych, zatem ich koszt z perspektywy płatnika wynosi 0 zł.

W fazie leczenia porównywanymi interwencjami nie uwzględniano innych form terapii miejscowej, w szczególności stosowania miejscowych glikokortykosteroidów. Założenie to jest podyktowane faktem, że w badaniach RCT dla alitretynoiny, stanowiących źródło danych o skuteczności leczenia Toctino w modelu, nie zezwalano na stosowanie innych środków miejscowych poza emolientami. Koszty stosowania silnych glikokortykosteroidów (klasa III – preparaty flutykazonu i mometazonu oraz klasa IV - klobetazol) uwzględniono natomiast w fazie oporności na leczenie (tj. po niepowodzeniu leczenia ocenianymi interwencjami). Na podstawie założeń modelu globalnego przyjęto, że 4-tygodniowe zużycie GKS w leczeniu CHE wynosi 50 mg (maści lub kremu). Średni koszt refundowanych glikokortykosteroidów oszacowano na 9,04 zł (klasa III) i 9,14 zł (klasa IV) z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i 7,99 zł (PPP+P) oraz 27,21 zł (klasa III) i 22,82 zł (klasa IV) z perspektywy płatnika publicznego (PPP) i 7,99 zł (PPP+P) 4-tygodniowym cyklu (Tabela 24). Szczegółowe oszacowanie jest dostępne w wersji elektronicznej modelu załączonej do wniosku refundacyjnego.

Tabela 24. Koszt leczenia miejscowego w cyklu 4-tygodniowym.

Interwencja	Zużycie / 4 tyg.	Koszt / 4 tyg. [zł] **	
		PPP	PPP+P
Emolienty	100 ml	0	14,17
GKS – klasa III *	50 g	9,04	27,21
GKS – klasa IV *	50 g	9,14	22,82

\* Koszty uwzględnione wyłącznie w wariantcie AW

W analizie wrażliwości testowano dodatkowo wariant z założeniem stosowania miejscowych GKS także w fazie leczenia alitretynołą i komparatorami.

#### *1.4.7.8.1.4. Koszty wizyt u dermatologa*

Koszt wizyty w poradni dermatologicznej zaczerpnięto z Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 98/2017/DSOZ). Ze względu na fakt, że stosowanie terapii CHE wiąże się często z koniecznością przeprowadzania dodatkowej diagnostyki laboratoryjnej (np. monitorowanie poziomu lipidów), w analizie podstawowej przyjęto, że wizyta będzie rozliczana poprzez grupę świadczeń specjalistycznych „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” o wycenie 65 zł. W analizie wrażliwości testowano wariant z założeniem kosztu porady na poziomie wyceny świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11), tj. 33 zł/wizytę.

#### *1.4.7.8.1.5. Koszty zapobiegania ciąży*

W związku z teratogennym działaniem leków z grupy retinoidów, u pacjentek w wieku rozrodczym (stanowiących ok. 15% populacji całkowitej z ciężkim CHE; *Ruzicka 2008*) stosujących alitretynołą i acytretynę uwzględniono koszty zapobiegania ciąży w trakcie i po zakończeniu leczenia. Program zapobiegania ciąży obejmuje regularną antykoncepcję oraz przeprowadzenie testów ciążowych.

Koszty testów ciążowych w ramieniu alitretynoiny zostały uwzględnione w kwocie ryczałtu za diagnostykę w programie (zob. Rozdział 1.4.7.8.1.1.3. ). Koszt testów ciążowych wykonywanych poza programem lekowym (dla acytretyny) przyjęto na poziomie 14,35 zł na podstawie danych z 10 cenników świadczeniodawców (zob. Rozdział 1.1. ).

Koszt antykoncepcji doustnej oszacowano przy założeniu stosowania preparatów umieszczonych w wykazie leków refundowanych, tj. środków zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel (MZ 25/10/2017). Średni (ważony liczbą zrefundowanych jednostek) koszt antykoncepcji wyniósł 5,56 zł (PPP) i 7,99 zł (PPP+P) w 4-tygodniowym cyklu. Szczegółowe oszacowanie jest dostępne w wersji elektronicznej modelu załączonej do wniosku refundacyjnego.

#### *1.4.7.8.1.6. Koszty zdarzeń niepożądanych*

W analizie przyjęto, że każdy epizod zdarzenia niepożądanego (ból głowy, nudności, wystąpienia rumienia lub zaczerwienienia) wiąże się z kosztem dodatkowej wizyty (dla alitretynoiny – wizyta ambulatoryjna w programie, dla pozostałych strategii - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12) z zakresu AOS). Dodatkowo, w przypadku bólu głowy uwzględniono koszt leków przeciwbólowych (1 opakowanie ibuprofenu 60 kaps. a 200 mg).

Tabela 25. Koszty jednostkowe – leczenie zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Rodzaj zasobów	Koszt [zł]	Źródło
Ból głowy	Lek przeciwbólowy (Ibuprofen 60 kaps a 200 mg)	6,89 (PPP+P); 2,07 (PPP)	MZ 25/10/2017; DGL 20/10/2017 *
Ból głowy; Rumień; Nudności; Zaczerwienienie	W ramach programu lekowego (alitretynoina): Wizyta ambulatoryjna  Poza programem lekowym (SoC); W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	108,16  65,00	NFZ 98/2017/DSOZ  NFZ 62/2017/DSOZ

\* obliczone jako średni koszt ważony liczbą zrefundowanych jednostek w okresie styczeń – lipiec 2017 r.

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono – jednorazowo na początku każdego cyklu leczenia – u odsetka chorych z danym zdarzeniem, ustalonego w oparciu o częstość występowania AEs w badaniach *BACH* i *HANDEL* (zob. Rozdział 1.4.7.6. ).

#### 1.4.7.8.2. Zużycie zasobów

##### 1.4.7.8.2.1. Faza leczenia

Założenia związane z dawkowaniem i częstością stosowania alitretyoniny w czterotygodniowym cyklu modelu omówiono szerzej w Rozdziale 1.4.7.8.1.

Zużycie zasobów w trakcie leczenia alitretynoiną oparto na opisie wnioskowanego programu lekowego (zob. Rozdział 3.3. ), uwzględniając:

- Zużycie substancji czynnej (30 mg alitretynoiny na dobę lub 10 mg na dobę u pacjentów z nieakceptowalnymi reakcjami niepożądanymi na dawkę 30 mg,);
- Wizyty monitorujące, odbywające się z częstotliwością co 4 tygodnie (po 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tygodniu leczenia), w trakcie których wydawany jest lek, przeprowadzane są badania diagnostyczne oraz ocena skuteczności dotychczasowej terapii;
- Ryczałt za diagnostykę w programie, oszacowany na podstawie zakresu diagnostyki przewidzianej w projekcie programu, rozliczany proporcjonalnie do czasu leczenia w programie;
- Leczenie zdarzeń niepożądanych.

Założono, że w okresie leczenia porównywanymi interwencjami pacjenci stosują również uzupełniającą standardową terapię miejscową (emolienty). Zgodnie z protokołem głównych badań RCT dla alitretynoiny – *BACH* i *HANDEL* – w analizie podstawowej w fazie leczenia nie uwzględniano stosowania miejscowych kortykosteroidów.

Dla pozostałych strategii leczenia systemowego uwzględniano zasoby związane z zastosowanymi lekami (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, psoralen) i procedurami (PUVA), wizytami w celu

przepisania leków i monitorowania leczenia (zakładając 1 wizytę co 4 tygodnie) oraz leczeniem działań niepożądanych.

W przypadku leków o działaniu teratogennym – alitretynoiny i acytretyny, wymagających ścisłego zapobiegania ciąży w trakcie oraz w okresie 1 miesiąca (alitretynoina) do 3 lat (acytretyna) po zakończeniu leczenia, uwzględniono koszty testów ciążowych oraz doustnej antykoncepcji u 15,0% leczonych (odsetek kobiet w wieku rozrodczym na podstawie badania *BACH*; *Ruzicka 2008*).

Zestawienie zasobów zużywanych w okresie leczenia porównywanymi interwencjami w 4-tygodniowym cyklu modelu przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; faza leczenia.

Strategia leczenia	Zasoby	Jednostka	Liczba zużywanych jednostek / cykl 4-tyg.	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
Alitretynoina	Toctino	1 kapsułka / 1 dzień terapii	28	100%
	Kwalifikacja do programu	1 świadczenie	1 (jednorazowo przed rozpoczęciem leczenia)	100%
	Wizyta - monitorowanie leczenia	1 wizyta	1 (na rozpoczęcie leczenia, następnie co 4 tyg.)	100%
	Diagnostyka w programie	Diagnostyka / 24 tyg.	0,17 (4 tyg./24 tyg.)	100%
	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
	Test ciążowy	1 test	1 miesiąc przed leczeniem, na starcie, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 1 miesiąc po zakończeniu leczenia	15,0%
	Doustne środki antykoncepcyjne	4 tyg. stosowania	1 miesiąc przed leczeniem, w trakcie leczenia i 1 miesiąc po zakończeniu leczenia	15,0%
SoC / leczenie wyłącznie miejscowe	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
Acytretyna	Acytretyna	terapia 4-tyg. (840 mg = 28 dni × 30 mg/d)	1	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
	Test ciążowy	1 test	1 (co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 3 lata po zakończeniu leczenia)	15,0%
	Doustne środki antykoncepcyjne	4 tyg. stosowania	1 (w trakcie leczenia i przez 3 lata po zakończeniu)	15,0%

Strategia leczenia	Zasoby	Jednostka	Liczba zużywanych jednostek / cykl 4-tyg. niu leczenia)	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
PUVA	PUVA (procedura)	terapia 4-tyg. (12 sesji = 4 tyg × 3/tydz)	1	100%
	PUVA (psoralen)	terapia 4-tyg. (480 mg = 40 mg/sesja × 12 sesji/4 tyg.)	1	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
Azatiopryna	Azatiopryna	terapia 4-tyg. (2 800 mg = 28 dni × 100 mg/d)	1	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
Cyklosporyna	Cyklosporyna	terapia 4-tyg. (243 mg = 28 dni × 3 mg/kg/d × 81 kg)	1	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%

Zużycie zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych przedstawia Tabela 27. Odsetki pacjentów otrzymujących leczenie oszacowano na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń w grupach alitretynoiny 30 mg i placebo (leczenie wyłącznie miejscowe) w badaniach *BACH* i *HANDEL* (szczegóły w Rozdziale 1.4.7.6. ).

Tabela 27. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; leczenie zdarzeń niepożądanych.

Strategia leczenia	Zdarzenie niepożądane / zasoby	Jednostka	Liczba zużywanych jednostek / epizod AE	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
Alitretynoina	Ból głowy – ibuprofen	1 opakowanie	1	25,2%
	Ból głowy – wizyta	1 wizyta	1	25,2%
	Rumień – wizyta	1 wizyta	1	4,6%
	Nudności – wizyta	1 wizyta	1	5,5%
	Zaczerwienienie - wizyta	1 wizyta	1	4,7%
Pozostałe komparatory	Ból głowy – ibuprofen	1 opakowanie	1	7,4%
	Ból głowy – wizyta	1 wizyta	1	7,4%
	Rumień – wizyta	1 wizyta	1	0,8%

Strategia leczenia	Zdarzenie niepożądane / zasoby	Jednostka	Liczba zużytych jednostek / epizod AE	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
	Nudności – wizyta	1 wizyta	1	1,4%
	Zaczerwienienie - wizyta	1 wizyta	1	0,6%

Jak zaznaczono w Rozdziale 1.4.7.6. , częstość zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych przyjęto konserwatywnie na poziomie leczenia wyłącznie miejscowego.

#### 1.4.7.8.2.2. Faza remisji choroby

Zgodnie z założeniami modelu globalnego przyjęto, że w okresie remisji zmian chorobowych wizyty u dermatologa odbywają się z mniejszą częstotliwością niż w okresie leczenia (raz na 12 tygodni), a leczenie ogranicza się do stosowania miejscowych emolientów. W przypadku leków o działaniu teratogennym – alitretynoiny i acytretyny, wymagających ścisłego zapobiegania ciąży w okresie 1 miesiąca (alitretynoina) do 3 lat (acytretyna) po zakończeniu leczenia, uwzględniono dodatkowo koszty testów ciążowych oraz doustnej antykoncepcji u 15,0% leczonych (odsetek kobiet w wieku rozrodczym na podstawie badania *BACH*; *Ruzicka 2008*).

Tabela 28. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; faza remisji.

Strategia leczenia	Zasoby	Jednostka	Liczba zużytych jednostek / cykl 4-tyg.	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
Alitretynoina	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	0,33	100%
	Test ciążowy	1 test	1 (jednorazowo, 1 mies. po zakończeniu leczenia)	15,0%
	Doustne środki antykoncepcyjne	4 tyg. stosowania	1 (jednorazowo, 1 mies. po zakończeniu leczenia)	15,0%
Acytretyna	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	0,33	100%
	Test ciążowy	1 test	1 (przez 3 lata po zakończeniu leczenia)	15,0%
	Doustne środki antykoncepcyjne	4 tyg. stosowania	1 (przez 3 lata po zakończeniu leczenia)	15,0%
Pozostałe komparatory	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	0,33	100%

## 1.4.7.8.2.3. Faza choroby odpornej na leczenie

W fazie oporności na leczenie, równoznacznej z nieskutecznością wcześniejszej terapii, założono stosowanie przez pacjentów standardowego leczenia miejscowego – emolientów i silnych kortykosteroidów (przyjmując, że średnio po 50% pacjentów stosuje GKS z klasy III i klasy IV). Ponieważ w fazie oporności na leczenie mogą być podejmowane próby innych terapii systemowych, założono częstsze niż w okresie remisji monitorowanie pacjenta (wizyta co 4 tygodnie), nie uwzględniono jednak konserwatywnie potencjalnych kosztów innych terapii systemowych. Podobnie jak poprzednio, w ramieniu alitretynoiny i acytretyny naliczono dodatkowo koszty testów ciążyowych i antykoncepcji w okresie odpowiednio 1 miesiąca (alitretynoina) i 3 lat (acytretyna) po zakończeniu terapii.

Tabela 29. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; faza oporności na leczenie.

Strategia leczenia	Zasoby	Jednostka	Liczba zużywanych jednostek / cykl 4-tyg.	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
Alitretynoina	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25	100%
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Test ciążyowy	1 test	1 (jednorazowo, 1 mies. po zakończeniu leczenia)	15,0%
	Doustne środki antykoncepcyjne	4 tyg. stosowania	1 (jednorazowo, 1 mies. po zakończeniu leczenia)	15,0%
	Kortykosteroidy miejscowe (klasa III)	4 tyg. stosowania	1	50,0%
	Kortykosteroidy miejscowe (klasa IV)	4 tyg. stosowania	1	50,0%
	Acytretyna	Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25
Wizyta dermatologiczna		1 wizyta	1	100%
Test ciążyowy		1 test	1 (przez 3 lata po zakończeniu leczenia)	15,0%
Doustne środki antykoncepcyjne		4 tyg. stosowania	1 (przez 3 lata po zakończeniu leczenia)	15,0%
Kortykosteroidy miejscowe (klasa III)		4 tyg. stosowania	1	50,0%
Kortykosteroidy miejscowe (klasa IV)		4 tyg. stosowania	1	50,0%
Pozostałe komparatory		Emolienty	Opakowanie 400 mg	0,25
	Wizyta dermatologiczna	1 wizyta	1	100%
	Kortykosteroidy miejscowe (klasa III)	4 tyg. stosowania	1	50,0%



Strategia leczenia	Zasoby	Jednostka	Liczba zużywanych jednostek / cykl 4-tyg.	% pacjentów otrzymujących dane zasoby
		wania		
	Kortykosteroidy miejscowe (klasa IV)	4 tyg. stosowania	1	50,0%

#### 1.4.7.9. Koszty pośrednie

W analizie z perspektywy społecznej uwzględniono koszty utraconej produktywności w wyniku absencji chorobowych u osób z ciężkim opornym na leczenie CHE. Zasadność uwzględnienia kosztów pośrednich wynika z istotnego wpływu leczenia alitretynoiną na produktywność chorych, wykazanego w dużych badaniach obserwacyjnych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – *TOCCATA* (Diepgen 2012, Diepgen 2012a) i *PASSION* (Thaçi 2016).

W badaniu *TOCCATA* (n=680), dni nieobecności w pracy z powodu CHE rejestrowano przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas każdej comiesięcznej wizyty monitorującej w trakcie terapii. Ogółem, 42% zatrudnionych pacjentów przebywało na zwolnieniu chorobowym w ostatnich 12 miesiącach, średnio przez 35 dni. Wśród n=80 osób pozostających na zwolnieniu w momencie włączenia do badania, średnia liczba dni absencji w ciągu ostatnich 4 tygodni zmniejszyła się z 17,6 w chwili włączenia do badania do 7,6 dni w 24 tygodniu leczenia (Diepgen 2012a). Największa redukcja absencji chorobowej występowała między 4 a 12 tygodniem, równoległe z obserwowaną w tym okresie poprawą kliniczną nasilenia objawów. Wyniki te były spójne z niemal 50% redukcją liczby dni nieobecności w pracy wśród wszystkich n=522 zatrudnionych (zmniejszenie ze średnio 2,3 dni wyjściowo do 1,3 dni na zakończenie badania).

Korzystny wpływ stosowania alitretynoiny na produktywność chorych wykazano również w badaniu *PASSION* (n=631), w którym odsetek pacjentów z bardzo ciężkim lub ciężkim upośledzeniem produktywności zmniejszył się z 78,5% w okresie sprzed leczenia do 9,9% po 24 tygodniu terapii Toctino.

Całkowity koszt utraconej produktywności w modelu obliczano jako iloczyn liczby dni utraconej produktywności (nieobecności w pracy) oraz dziennej wyceny produktywności na osobę pracującą. Omówienie poszczególnych składowych przedstawiono w poniższych punktach.

#### *Liczba dni nieobecności w pracy*

Na potrzeby oszacowania liczby dni utraconej produktywności dla każdego z porównywanych strategii leczenia w modelu, wykorzystano niepublikowane, dostępne w globalnym modelu ekonomicznym wyniki badania *TOCCATA* dotyczące absencji chorobowej wg stopnia nasilenia choroby w skali PGA

(zob. Tabela 30). Założono przy tym, że liczba dni nieobecności w pracy w stanach po zakończeniu leczenia – remisji zmian oraz oporności na leczenie, jest jednakowa jak odpowiednio: w stanie całkowitego / prawie całkowitego ustąpienia zmian (remisja) oraz w stanie ciężkiego CHE (oporność na leczenie).

Tabela 30. Absencja chorobowa związana z CHE wg stopnia nasilenia zmian chorobowych.

Stan zdrowotny (wg PGA)	% niezdolnych do pracy (wśród zatrudnionych)	Liczba dni nieobecności w pracy / cykl, w przeliczeniu na:		Źródło
		osobę nieobecna w pracy	osobę zatrudnioną *	
Ciężki	■	■	■	■
Umiarkowany	■	■	■	■
Łagodny	■	■	■	■
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian	■	■	■	■

\* % niezdolnych do pracy (wśród zatrudnionych) × 18,8 dni

Wykorzystując powyższe dane, jak również odsetek osób pracujących przyjęty w wysokości 68,5% (zob. Rozdział 1.4.7.1. ), w modelu Markowa obliczono – dla każdej strategii leczenia – liczbę dni utraconej produktywności przypadającej na jednego pacjenta w horyzoncie analizy, ważoną czasem przebywania chorego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu.

#### Roczna wycena produktywności na pracującego

Koszty utraconej produktywności oceniano metodą kosztów frykcyjnych. Ponieważ w analizie uwzględniano wyłącznie absencje chorobowe u osób czynnie pracujących, tj. nie rozważano długotrwałego absenteizmu (rent) jak również kosztów opieki nieformalnej i przedwczesnego zgonu, w obliczeniach nie zastosowano korekty o okres frykcyjny, zasadnej przede wszystkim w przypadku uwzględniania długotrwałych absencji, w tym zgonu chorego (EY 2013, HTA Consulting 2014).

Dzienną wycenę produktywności na osobę pracującą wyznaczono zgodnie z metodyką pomiaru kosztów pośrednich rekomendowaną i przyjmowaną w raportach „Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia” (EY 2013) oraz „Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje” (HTA Consulting 2014), w oparciu o jednostkę PKB na pracującego w 2016 roku, z uwzględnieniem współczynnika korygującego oraz przy założeniu 250 dni roboczych w roku. Szczegółowy sposób obliczenia oraz wykorzystane źródła danych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Kalkulacja dziennej produktywności osób pracujących w Polsce w 2016 r.

Parameter	Wartość	Źródło; sposób obliczenia
[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 analizie uwzględniono ponadto korektę utraty produktywności ze względu na elastyczność pracy (mechanizm, zgodnie z którym strata produktywności jest niższa niż proporcjonalna strata czasu pracy) i mechanizm kompensacyjny (sytuacja, w której współpracownicy mogą, w godzinach normalnej pracy, nadrobić braki w produkcji wynikające z nieobecności osoby chorej). W analizie podstawowej przyjęto współczynnik korekty na poziomie 0,8, tj. przy założeniu, że realna strata produkcji w wyniku absencji pracownika jest o 20% mniejsza, niż wartość normalnie wykonywanej przez niego pracy (HTA Consulting 2014). W analizie wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia korekty ze względu na elastyczność pracy, co jest równoważne z założeniem, że odpowiedni współczynnik korekty jest równy 1.

Ostatecznie, skorygowaną wartość utraty produktywności w przeliczeniu na 1 dzień nieobecności pracownika wyznaczono jako iloczyn wyceny dziennej produktywności na osobę pracującą (297,66 zł) i współczynnika korekty ze względu na elastyczność pracy i mechanizm kompensacyjny (0,8).

### 1.4.8. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-żyteczności.

Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej					Źródło danych
<b>Charakterystyka początkowa pacjentów</b>						
Wiek [lata]	48					Charakterystyka populacji badania BACH (Ruzicka 2008)
Masa ciała [kg]	81					Charakterystyka populacji badania BACH (Ruzicka 2008)
Odsetek osób pracujących	68,5%					Założono na poziomie wskaźnika zatrudnienia w populacji ogólnej w Polsce w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi w populacji docelowej (MRPiPS 2017)
Odsetek kobiet w wieku rozrodczym	15,0%					Charakterystyka populacji badania BACH (Ruzicka 2008)
<b>Parametry kliniczne (skuteczność leczenia; prawdopodobieństwa zdarzeń oraz przejścia między stanami)</b>						
Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną - terapia pierwszorazowa	Tydzień leczenia	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian	CSR BAP00089
	0	1,000	0,000	0,000	0,000	
	4	0,394	0,374	0,161	0,072	
	8	0,214	0,345	0,204	0,236	
	12	0,201	0,285	0,233	0,280	
	16	0,172	0,246	0,243	0,339	
	20	0,170	0,231	0,192	0,408	
	24	0,162	0,216	0,145	0,478	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej					Źródło danych
	Tydzień leczenia	Ciężki	Umiarkowane	Łagodny	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian	
Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia wyłącznie miejscowego (placebo) - terapia pierwszorazowa	0	1,000	0,000	0,000	0,000	CSR BAP00089
	4	0,587	0,338	0,055	0,020	
	8	0,446	0,373	0,147	0,034	
	12	0,397	0,333	0,225	0,044	
	16	0,358	0,348	0,201	0,093	
	20	0,348	0,299	0,245	0,108	
	24	0,333	0,304	0,196	0,167	
Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia pozostałymi komparatorami (acytretyna, PU-VA, azatiopryna, cyklosporyna) - terapia pierwszorazowa	0	1,000	0,000	0,000	0,000	Na podstawie Tan 2015; szczegółowe założenia opisano w Rozdziale 1.4.7.2.
	4	0,704	0,135	0,111	0,050	
	8	0,407	0,317	0,111	0,165	
	12	0,111	0,582	0,111	0,195	
	16	0,111	0,541	0,111	0,236	
	20	0,111	0,493	0,111	0,284	
	24	0,111	0,444	0,111	0,333	
Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną - ponowna terapia	Tydzień leczenia	Ciężki	Umiarkowane	Łagodny	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian	Bissonnette 2010 (CSR)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej					Źródło danych
	0	0,694	0,306	0,000	0,000	
	4	0,106	0,340	0,362	0,191	
	8	0,021	0,188	0,313	0,479	
	12	0,041	0,061	0,469	0,429	
	16	0,041	0,061	0,184	0,714	
	20	0,041	0,102	0,163	0,694	
	24	0,082	0,041	0,082	0,796	
	<b>Tydzień leczenia</b>	<b>Ciężki</b>	<b>Umiarkowane</b>	<b>Łagodny</b>	<b>Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian</b>	
<b>Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia wyłącznie miejscowego (placebo) - ponowna terapia</b>	0	0,769	0,231	0,000	0,000	<i>Bissonnette 2010 (CSR)</i>
	4	0,154	0,615	0,077	0,154	
	8	0,077	0,461	0,462	0,000	
	12	0,000	0,308	0,538	0,154	
	16	0,000	0,307	0,385	0,308	
	20	0,000	0,230	0,308	0,462	
	24	0,000	0,308	0,000	0,692	
		<b>Tydzień leczenia</b>	<b>Ciężki</b>	<b>Umiarkowane</b>	<b>Łagodny</b>	
<b>Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia pozostałymi komparatorami (acytretyna, PU-VA, azatiopryna, cyklosporyna) - ponowna terapia</b>	0	0,769	0,231	0,000	0,000	Założono jak dla leczenia wyłącznie miejscowego
	4	0,154	0,615	0,077	0,154	
	8	0,077	0,461	0,462	0,000	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej					Źródło danych
	12	0,000	0,308	0,538	0,154	
	16	0,000	0,307	0,385	0,308	
	20	0,000	0,230	0,308	0,462	
	24	0,000	0,308	0,000	0,692	
Czas to nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie	<b>Alitretnoina</b>		24			<i>BACH (Ruzicka 2008)</i>
	<b>SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)</b>		24			<i>BACH (Ruzicka 2008)</i>
	<b>Acytretnoina</b>		18			<i>Politek 2016</i>
	<b>PUVA</b>		18			<i>NICE TA177</i>
	<b>Azatiopryna</b>		10			<i>NICE TA177</i>
	<b>Cyklosporyna</b>		10			<i>NICE TA177</i>
<b>Odsetek pacjentów z nawrotem</b>	<b>Wszystkie strategie leczenia</b>		100%			Założenie na podstawie <i>NICE TA177</i>
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	<b>Alitretnoina</b>		Ból głowy – 25,2% Rumień – 4,6% Nudności – 5,5% Zaczerwienienie – 4,7%			<i>BACH (Ruzicka 2008); Fowler 2014 (HANDEL)</i>
	<b>SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)</b>		Ból głowy – 7,4% Rumień – 0,8% Nudności – 1,4% Zaczerwienienie – 0,6%			<i>BACH (Ruzicka 2008); Fowler 2014 (HANDEL)</i>
	<b>Acytretnoina; PUVA; Azatiopryna; Cyklosporyna</b>		Ból głowy – 7,4% Rumień – 0,8% Nudności – 1,4% Zaczerwienienie – 0,6%			Założono konserwatywnie jak dla leczenia wyłącznie miejscowego

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Użyteczność w fazie stabilnej sCHE	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	0,741	Freemantle 2009 (związek między PGA a DLQI) Cortesi 2014 (algorytm wiążący DLQI z EQ-5D)
	Łagodny CHE	0,636	
	Umiarkowany CHE	0,540	
	Ciężki CHE	0,407	
	Remisja	0,741	Założono na poziomie użyteczności dla stanu „Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych”
	CHE oporny na leczenie	0,407	Założono na poziomie użyteczności dla stanu „Ciężki CHE”
Redukcja użyteczności związana z bólem głowy	-0,186/epizod, przez okres 1 cyklu modelu (4 tyg.)		Xu 2010
<b>Czas trwania leczenia</b>			
Koszty związane z programem lekowym	Minimalny czas leczenia pacjentów z odpowiedzią (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian) [tyg.]	12	Projekt programu lekowego Toctino
	Średni czas leczenia pacjentów z odpowiedzią [tyg.]	16	Oszacowanie na podstawie schematu leczenia w programie i danych o skuteczności leczenia (zob. Tabela 6)
	Czas leczenia pacjentów w stopniu ciężkim [tyg.]	12	Projekt programu lekowego Toctino
	Czas leczenia pacjentów w stopniu łagodnym / umiarkowanym [tyg.]	24	Projekt programu lekowego Toctino
<b>Koszty bezpośrednie: koszty jednostkowe i zużyte zasoby *</b>			
Koszty związane z programem lekowym	Alitretynoina	██████████ ████████████████████ ██████████	Na podstawie cen proponowanych przez Wnioskodawcę (zob. Rozdział 1.4.7.8.1.1.1. )





Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
	Zaczerwienie	(poza programem)	
	nie		
Koszt wizyty u dermatologa	65,00 zł / wizyta		NFZ 98/2017/DSOZ
Koszty zapobiegania ciąży	Antykoncepcja (koszt 4-tyg.)	7,99 zł (PPP+P); 5,56 zł (PPP)	Na podstawie cenników aptecznych (zob. Rozdział 3.10. )
	Test ciążowy (1 test)	W ramach programu lekowego	0 zł
		Poza programem lekowym	14,35 zł (PPP+P); 0 zł (PPP)
Zużycie zasobów – faza leczenia	zob. Tabela 26		zob. Rozdział 1.4.7.8.2.1.
Zużycie zasobów – faza remisji	zob. Tabela 28		zob. Rozdział 1.4.7.8.2.2.
Zużycie zasobów – faza oporności	Zob. Tabela 29		zob. Rozdział 1.4.7.8.2.3.
<b>Parametry związane z kosztami pośrednimi **</b>			
Wycena dziennej produktywności na osobę pracującą	297,66 zł		Na podst. EY 2013, HTA Consulting 2014 oraz publikacji GUS, „Obwieszczenie w sprawie pierwszego szacunku wartości produktu krajowego brutto w 2016 roku” i „Aktywność ekonomiczna ludności Polski, I kwartał 2017”
Współczynnik korekty produktywności ze względu na elastyczność pracy / mechanizm kompensacyjny	0,8		HTA Consulting 2014
Liczba dni nieobecności w pracy / osobę pracującą / 4-tyg. cykl wg stopnia zaawansowania w skali PGA:	Ciężki / oporny	■	Na podst. niepublikowanych danych z badania TOCCATA (zob. Tabela 30)
	Umiarkowany	■	Na podst. niepublikowanych danych z badania TOCCATA (zob. Tabela 30)
	Łagodny	■	Na podst. niepublikowanych danych z badania TOCCATA (zob. Tabela 30)
	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian / remisja	■	Na podst. niepublikowanych danych z badania TOCCATA (zob. Tabela 30)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
<b>Parametry globalne modelu</b>			
<b>Roczna stopa dyskontowa</b>	<b>Koszty</b>	5,0%	<i>AOTMIT 2010</i>
	<b>Wyniki</b>	3,5%	
<b>Horyzont czasowy</b>	10 lat		Uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 1.4.4.

\* Koszty przedstawione bez podziału na perspektywę płatnika (PPP) i perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta (PPP+P) są jednakowe z obu perspektyw. W każdym przypadku, koszty bezpośrednie z perspektywy społecznej są jednakowe jak dla perspektywy wspólnej (PPP+P)

\*\* Koszty uwzględniane wyłącznie w analizie z perspektywy społecznej

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.

#### 1.4.9. Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Na tę potrzebę wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania alitretynoiny w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.5. , a odniesienie do niniejszej analizy – w dyskusji wyników (Rozdział 1.8. ).

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej poszukiwano opublikowanych wyników długoterminowanych badań dotyczących skuteczności klinicznej alitretynoiny. W badaniach włączonych do AKL, zarówno RCT jak i bez randomizacji, horyzont obserwacji wynosił najczęściej 24 tygodnie i w żadnym przypadku nie przekraczał jednego roku (*Toctino AKL 2017*). W związku z powyższym możliwe było porównanie wyników klinicznych w modelu oraz w badaniach klinicznych wyłącznie w odniesieniu do leczenia pierwszorazowego. W modelu ekonomicznym, odsetek pacjentów z odpowiedzią (całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian chorobowych na rękach) wyniósł 48%, zgodnie z wynikami badania przyjętego jako podstawowe źródło skuteczności (*BACH; Ruzicka 2008*). Biorąc pod uwagę wszystkie badania włączone do AKL, skuteczność alitretynoiny mierzona odsetkiem odpowiedzi na 1 cykl leczenia, była zróżnicowana i wahała się w zakresie od 16 do 100%, co mogło wynikać z małej liczebności grup oraz różnych okresów leczenia (*Toctino AKL 2017*). Opierając się jedynie na najbardziej wiarygodnych dowodach klinicznych – badaniach RCT 3 fazy (*BACH, HANDEL*) oraz dużych prospektywnych badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*FUGETTA, PASSION* oraz *TOCCATA*) – odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był bardziej spójny między badaniami i zawierał się w zakresie 40-57% po jednym (24 tygodniowym) cyklu leczenia. Skuteczność terapii pierwszorazowej w modelu ekonomicznym, wynosząca 48% po pełnym cyklu leczenia, znajduje się pośrodku powyższego zakresu, co wskazuje na zgodność wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

## 1.5. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 1.5.1. Metodyka

#### 1.5.1.1. Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 1.5.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

#### 1.5.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 29 września 2017 roku, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed*, *Cochrane Library NHS Economic Evaluation Database* oraz *Cochrane Library Health Technology Assessment Database*.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla alitretynoiny – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost-minimisation' OR 'cost minimisation' 'cost utility' OR 'cost benefit' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 141 175
#2	toctino OR 'alitretynoin'	2 212
#3	#1 AND #2	57
Data przeszukania: 29 wrzesień 2017 rok		

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla albutrepenonakogu alfa – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic evaluation" OR "costs" OR "cost" OR "economic" OR "cua" OR "cea" OR "cma" OR	704 684

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
	"cost benefit" OR "cost utility" OR "cost minimisation" OR "cost-minimisation" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "economic review"	
#2	"Toctino" OR "alitretinoin"	761
#3	#1 AND #2	12
Data przeszukania: 29 wrzesień 2017 rok		

Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla albutrepenonakogu alfa – Cochrane Library

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	alitretinoin OR Toctino in Technology Assessments	4
#2	alitretinoin OR Toctino in Economic Evaluations	1
Data przeszukania: 29 wrzesień 2017 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 69 publikacji, które zostały podane analizie.

#### 1.5.1.4. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk;
- Interwencja: alitretynoina;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

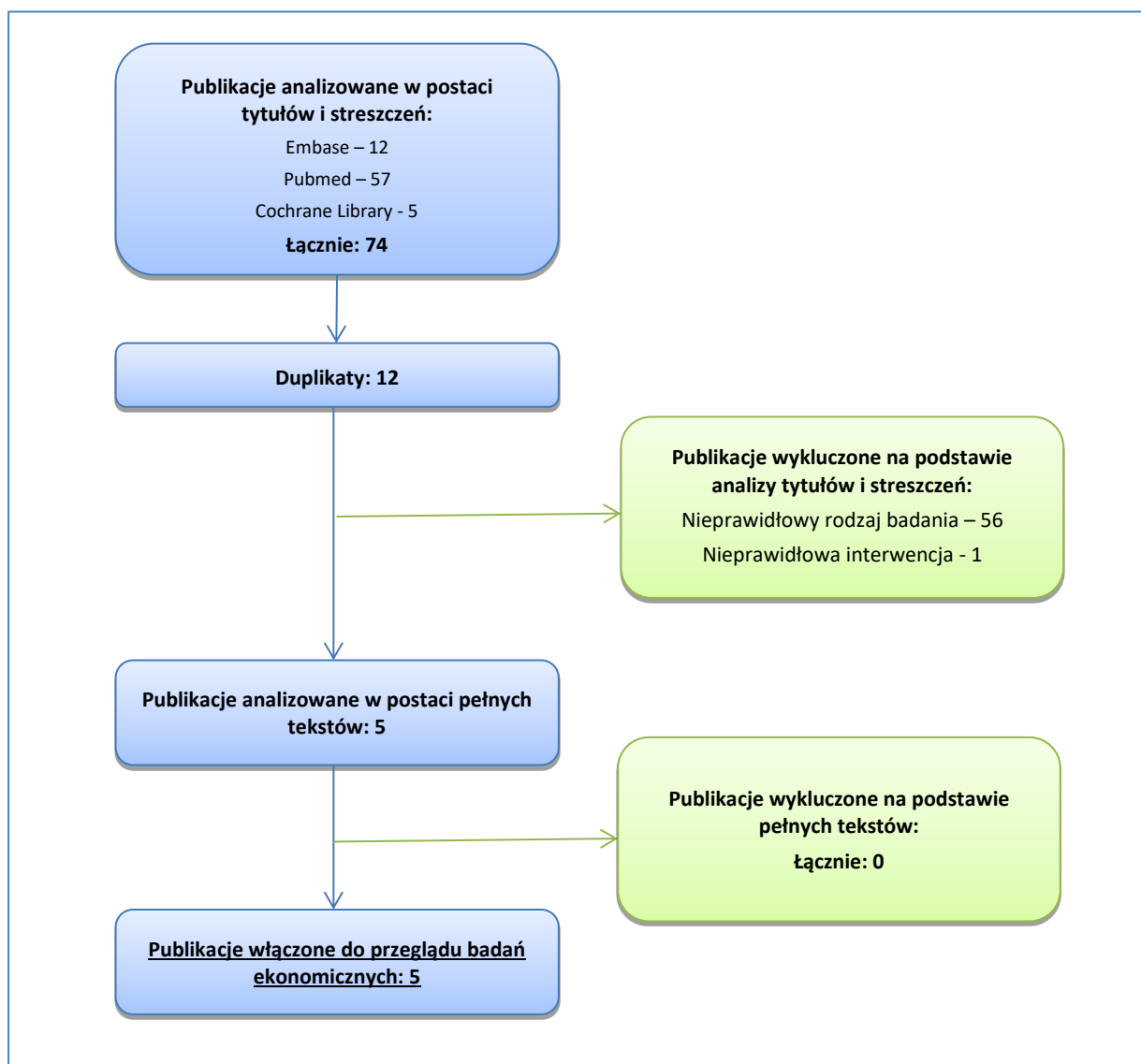
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Komparator: nie zawężono wyszukiwania względem jakiegokolwiek komparatora;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

### 1.5.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 69 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych dla albutrepenonaku alfa.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 4 analizy ekonomiczne opisane w 5

publikacjach: w postaci pełnych tekstów (*Blank 2010, Paulden 2010, Rodgers 2010*) oraz abstraktów konferencyjnych (*Nam 2017 oraz Vicente 2012*).

Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność alitretynoiny stosowanej w wyprysku rąk (Tabela 36).

*Tabela 36. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.*

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Blank 2010</i>			
Szwajcaria	Populacja: sCHE nieodpowiadający na leczenie miejscowymi sterydami; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 22,4 lata; Dyskontowanie: 3,5%.	ALI vs leczenie standardowe (emolienty)	Łączne koszty terapii: ALI: 42 208€ Leczenie standardowe: 38 795€ QALY: ALI: 11,21 QALY Leczenie standardowe: 10,98 QALY ICER: 14 816 €/QALY ALI jest terapią kosztowo efektywną
<i>Nam 2017</i>			
Korea Południowa	Populacja: pacjenci sCHE nieodpowiadający na leczenie miejscowymi sterydami; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1-20 lat Dyskontowanie: bd.	ALI vs leczenie standardowe	ICER: Horyzont 3 lata: 15 854 \$/QALY Horyzont 1 rok: 31 350 \$/QALY Horyzont 20 lat: 8 917 \$/QALY ALI jest terapią kosztowo efektywną (próg opłacalności: wysokość PKB na mieszkańca)
<i>Paulden 2010, Rodgers 2010</i>			
Wielka Brytania	Populacja: pacjenci sCHE nieodpowiadający na leczenie miejscowymi sterydami; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 3 lata; Dyskontowanie: bd.	ALI vs cyklosporyna ALI vs PUVA ALI vs azatiopryna ALI vs placebo	ICER: Oszacowanie wnioskodawcy: ALI vs cyklosporyna: 8 614€/QALY ALI vs PUVA: -469€/QALY ALI vs azatiopryna: 10 612€/QALY Oszacowanie ERG: ALI vs placebo: 12 931€/QALY
<i>Vicente 2012</i>			
Kanada	Populacja: pacjenci sCHE nieodpowiadający na leczenie miejscowymi sterydami; Sposób modelowania: model Markowa;	ALI vs cyklosporyna	ICUR: Perspektywa płatnika publicznego: 15 452C\$ Terapia alitretynoiną jest kosztowo efektywna Perspektywa społeczna: terapia alitretynoiną



Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna; Horyzont: 12 lat; Dyskontowanie: bd.		jest dominująca (bardziej skuteczna, mniej kosztowna)

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne opisane w 5 publikacjach. Prace *Paalden 2010* oraz *Rodgers 2010* przedstawiają wyniki tego samego badania ekonomicznego opublikowanego w ramach rekomendacji NICE w Wielkiej Brytanii dotyczącej alitretynoiny. Pozostałe badania zostały wykonane w Szwajcarii (*Blank 2010*), Korei Południowej (*Nam 2017*) oraz Kanadzie (*Vicente 2012*). Dominującą techniką analityczną w odnalezionych badaniach była analiza kosztów-efektywności. Symulację kosztów i wyników leczenia przeprowadzono w zróżnicowanych horyzontach czasowych, od 1 roku w badaniu *Nam 2017* do 22,4 lat w pracy *Blank 2010*. W większości badań nie podano informacji dotyczącej dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, z wyjątkiem pracy *Blank 2010*, gdzie stopa dyskontowania wynosiła 3,5% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych. Wszystkie odnalezione analizy zostały wykonane z perspektywy płatnika publicznego (*Blank 2010, Nam 2017, Paalden 2010, Rodgers 2010, Vicente 2012*), dodatkowo w badaniu *Vicente 2012* wyniki przedstawiono również z perspektywy społecznej. Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili chorzy na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie miejscowe sterydami. Interwencją ocenianą w analizach ekonomicznych było stosowanie alitretynoiny w porównaniu z leczeniem standardowym (*Blank 2010, Nam 2017, Paalden 2010, Rodgers 2010*), cyklosporyną (*Paalden 2010, Rodgers 2010, Vicente 2012*) lub leczeniem PUVA i azatiopryną (*Paalden 2010, Rodgers 2010*). We wszystkich zidentyfikowanych badaniach terapia alitretynoiną stosowana w leczeniu chorych na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie sterydami jest kosztowo efektywna.

### 1.5.3. Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Idelvion w leczeniu pacjentów z sCHE nieodpowiadający na leczenie miejscowymi sterydami uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*Toctino APD 2017*):

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* – Wielka Brytania (Anglia i Walia);
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Wielka Brytania (Szkocja);

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Wielka Brytania (Walia);
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* – Niemcy;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia.

Dokumenty z analizami ekonomicznymi zostały zidentyfikowane na portalach internetowych *Scottish Medicines Consortium (SMC 2009)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2011)* oraz *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE TA177)*.

Tabela 37. Analiza ekonomiczna przedstawione w rekomendacjach zagranicznych.

Populacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2011)</i>			
Pacjenci z sCHE nieodpowiadający na leczenie silnymi miejscowymi sterydami	Kraj: Kanada; Rodzaj analizy: CUA; Sposób modelowania: Model Markowa; Horyzont: bd.; Perspektywa: bd. Dyskontowanie: bd. Data: października 2011 rok; Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.	ALI vs cyklosporyna	<u>ICER:</u> 15 452 \$/QALY
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE TA177)</i>			
Pacjenci z sCHE nieodpowiadający na miejscowymi sterydami	Kraj: Wielka Brytania; Rodzaj analizy: CUA; Sposób modelowania: Model Markowa; Horyzont: bd.; Perspektywa: bd. Dyskontowanie: bd. Data: sierpień 2009 rok; Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.	ALI vs cyklosporyna ALI vs PUVA ALI vs azatiopryna ALI vs placebo	<u>ICER:</u> Oszacowanie wnioskodawcy: ALI vs cyklosporyna: 8 614£/QALY ALI vs PUVA: -469£/QALY ALI vs azatiopryna: 10 612£/QALY Oszacowanie ERG: ALI vs placebo: 12 931£/QALY
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC 2009)</i>			
Pacjenci z sCHE nieodpowiadający na miejscowymi sterydami	Kraj: Szkocja; Rodzaj analizy: CUA; CMA Sposób modelowania: Mo-	ALI vs cyklosporyna	<u>Inkrementalne koszty:</u> 1 949£ <u>Inkrementalne efekty zdrowotne:</u>

Populacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
	del Markowa; Horyzont: 12 lat.; Perspektywa: bd. Dyskontowanie: bd. Data: marzec 2009 rok; Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.		0,165 QALY <u>ICER:</u> 11803£/QALY

Analiza ekonomiczna weryfikowana przez *Common Drug Review* (CDR) miała na celu ocenę kosztowej efektywności alitretynoiny w populacji chorych z sCHE nieodpowiadającym na leczenie silnymi miejscowymi sterydami w porównaniu z cyklosporyną. W modelu uwzględniono stany chorobowe zgodnie ze skalą PGA („całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów”, „łagodne lub umiarkowane objawy”, „ciężkie objawy”). W ramach kanadyjskiego dokumentu CDR opracowanego przez CADTH zwrócono uwagę na kilka ograniczeń modelu ekonomicznego przygotowanego przez wnioskodawcę. Wartości użyteczności zostały ustalone w oparciu dwuetapowe mapowanie (w pierwszym etapie ze skali PGA na skalę DLQI, a następnie na EQ-5D) co może wiązać się ze znaczną niepewnością. Poza tym zwrócono uwagę, że cyklosporyna nie jest wskazana w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk w Kanadzie, a jej skuteczność w porównaniu z alitretynoiną została ustalona w oparciu o naiwne, bezpośrednie porównanie z wykorzystaniem małego ( $n = 12$ ) oraz niskiej jakości badania, pomimo dostępności badania *head-to-head* BACH porównującego alitretynoinę z placebo. W związku z czym CDR zalecał wykonanie porównania alitretynoiny z leczeniem standardowym (placebo). Wówczas wykorzystując, zdaniem CDR, bardziej wiarygodne wartości użyteczności ICER wzrasta do 25 000\$/QALY dla porównania alitretynoiny z cyklosporyną oraz do 89 000\$/QALY dla porównania alitretynoiny z leczeniem standardowym (CADTH 2011).

Analiza ekonomiczna przedstawiona w dokumencie *NICE TA177* miała na celu porównanie terapii alitretynoiną z terapiami cyklosporyną, PUVA, azatiopryną oraz zgodnie z sugestią *The Committee*, z leczeniem standardowym (placebo). Założenia tej analizy zostały opisane w dwóch publikacjach *Paulden 2010* oraz *Rodgers 2010* zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych w Rozdziale 1.5.2. W rekomendacji *NICE TA177*, *Evidence Review Group (ERG)* zaznaczyli, że w modelu ekonomicznym wnioskodawcy mogą wystąpić niepewności związane z przyjętą skutecznością leczenia za pomocą komparatorów, odniesieniem założeń modelu do rzeczywistej praktyki klinicznej w Anglii i Walii, wysoką niepewnością przyjętych wartości użyteczności oraz wystąpieniem błędów w kodzie VBA modelu (*NICE TA177*).

W analizie ekonomicznej, której wyniki zostały przedstawione w rekomendacji szkockiej, oceniano kosztową efektywność stosowania alitretynoiny w porównaniu z cyklosporyną w leczeniu sCHE opornego na terapię miejscowymi sterydami. Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona w 12 letnim horyzoncie czasowym przy wykorzystaniu modelu Markowa. Zaznaczono również, że została wykonana analiza minimalizacji kosztów porównująca alitretynoinę z innymi lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia, w tym z fototerapią, jednakże jej wyniki nie zostały przedstawione. W analizę ekonomiczną zaobserwowano kilka ograniczeń analizy. Do oznaczenia brakujących danych została wykorzystana metoda imputacji danych LOCF (z ang. *last observation carried forward*), co może prowadzić do pewnej niepewności otrzymanych wyników. Poza tym w analizie wykorzystano wyniki porównania pośredniego, które z jednej strony było konieczne, ale z drugiej strony obarczone jest ryzykiem (nie-liczne badania, brak szczegółowych charakterystyk populacji z badań, odmienne punkty końcowe oceniane w badaniach dla alitretynoiny i cyklosporyny) (SMC 2009).

## 1.6. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono równoległe z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy społecznej, każdorazowo w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Toctino.

### 1.6.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

#### 1.6.1.1. Zestawienie kosztów

##### 1.6.1.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego chorego w horyzoncie 10 lat analizy, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

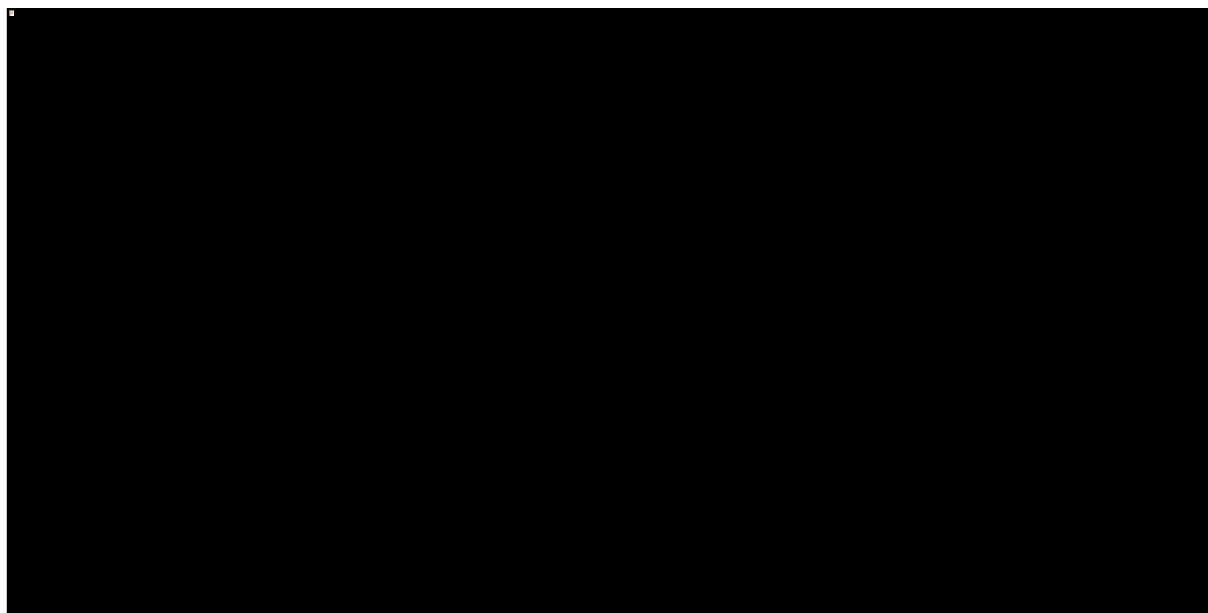
Tabela 38. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (analiza z uwzględnieniem RSS).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Alitretynoina	SoC (leczenie miejscowe)	PUVA	Acytretyna	Azatiopryna	Cyklosporyna
<b>Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)</b>						
Koszty w okresie leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
w tym koszt Toctino [zł]	■					
Koszty w fazie remisji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie oporności na leczenie [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie [zł]						
<b>łącznie</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>						
Koszty w okresie leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
w tym koszt Toctino [zł]	■					
Koszty w fazie remisji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie oporności na leczenie [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■

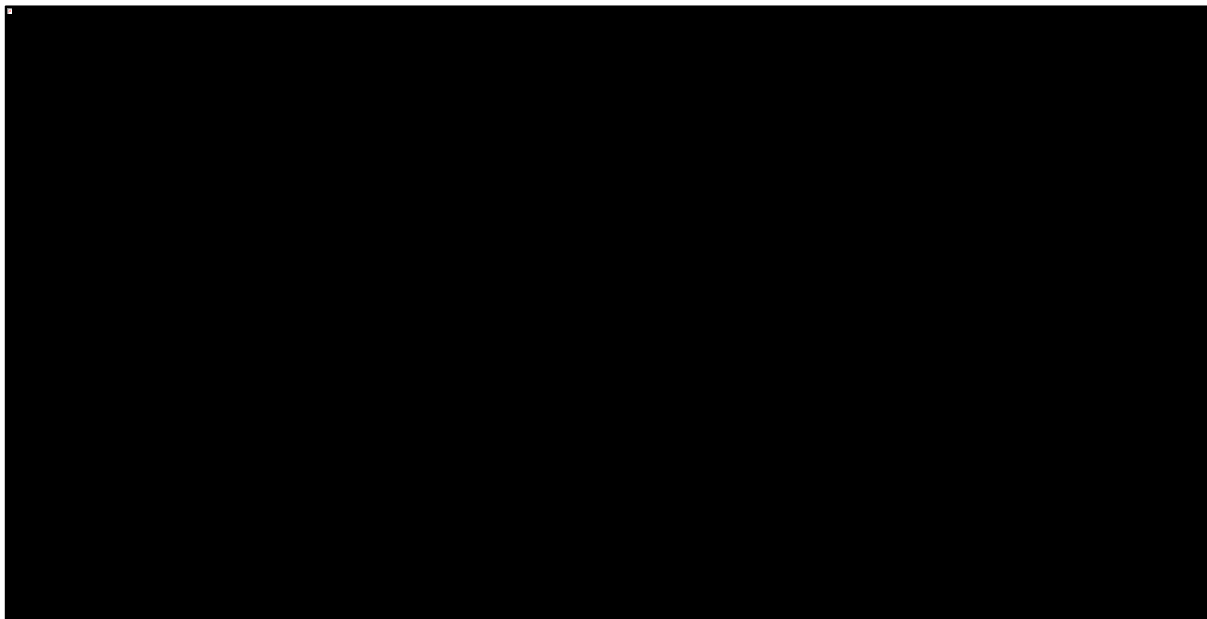
Składowa kosztu całkowitego [zł]	Alitretynoina	SoC (leczenie miejscowe)	PUVA	Acytretyna	Azatiopryna	Cyklosporyna
Koszty pośrednie [zł]	■	■	■	■	■	■
<b>łącznie</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa społeczna</b>						
Koszty w okresie leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
w tym koszt Toctino [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie remisji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie oporności na leczenie [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie [zł]	■	■	■	■	■	■
<b>łącznie</b>	■	■	■	■	■	■

Strukturę kosztów całkowitych w ramieniu alitretynoiny oraz SoC, kolejno z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy społecznej, zobrazowano na wykresach poniżej (zob. Wykres 4, Wykres 5, Wykres 6).

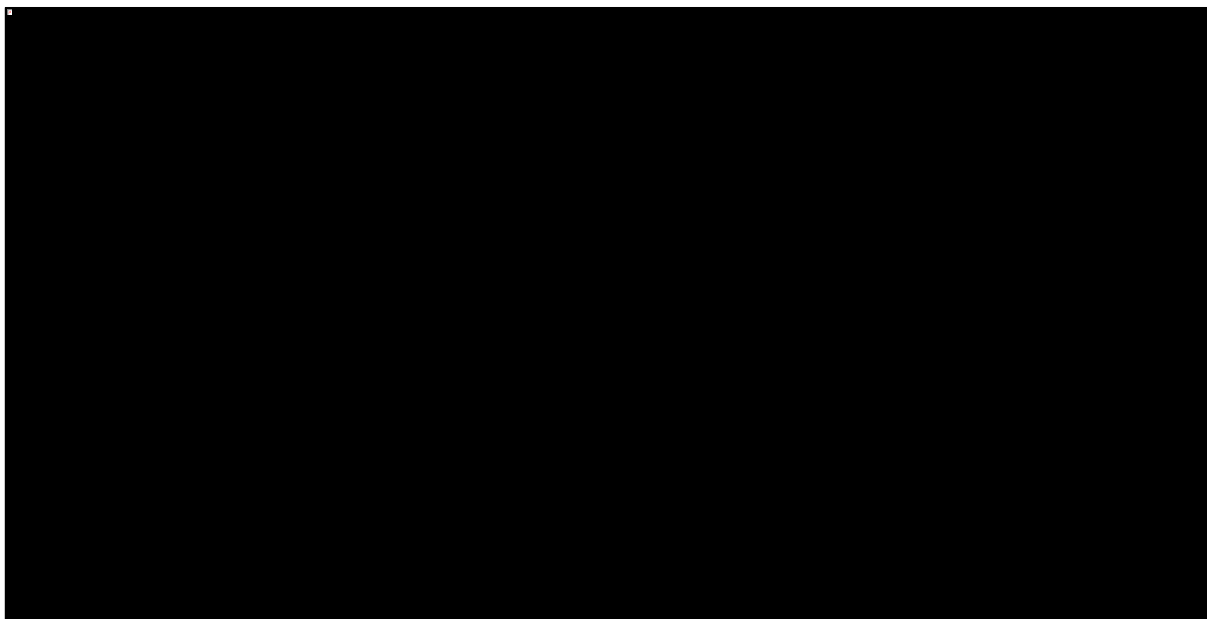
Wykres 4. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP, z uwzględnieniem RSS).



Wykres 5. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP+P, z uwzględnieniem RSS).



Wykres 6. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS).



Całkowity dyskontowany koszt leczenia sCHE z zastosowaniem alitretynoiny, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie 10-letnim, [redacted]



## 1.6.1.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego chorego w horyzoncie 10 lat analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 39. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (analiza bez uwzględnienia RSS).

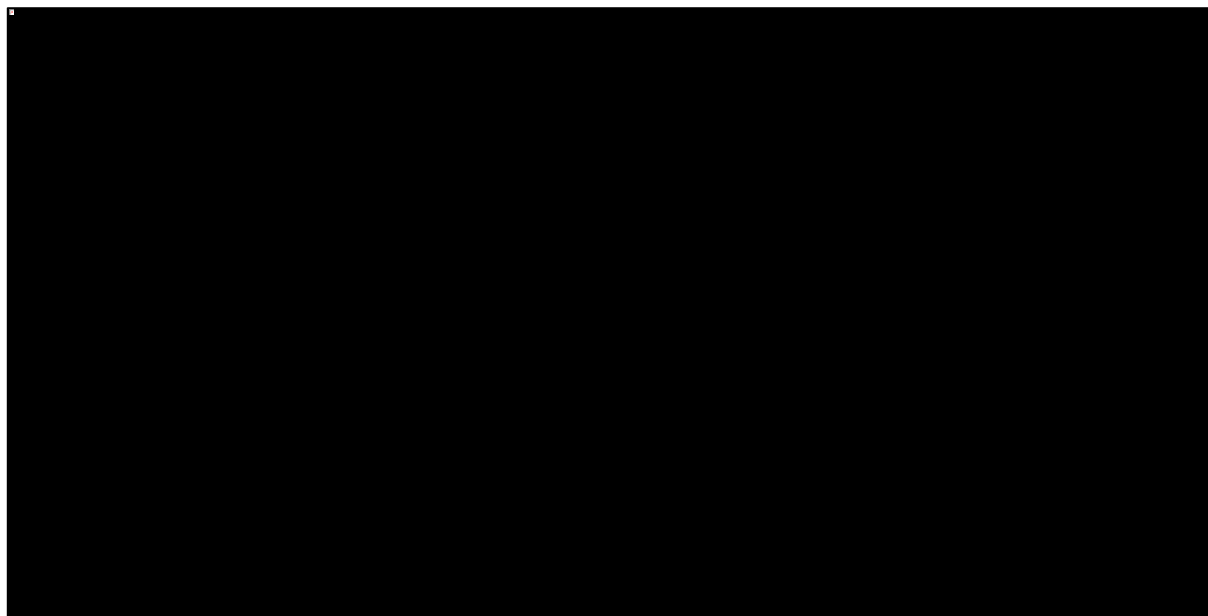
Składowa kosztu całkowitego [zł]	Alitretynoina	SoC (leczenie miejscowe)	PUVA	Acytretyna	Azatiopryna	Cyklosporyna
<b>Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)</b>						
Koszty w okresie leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
w tym koszt Toctino [zł]	■					
Koszty w fazie remisji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie oporności na leczenie [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie [zł]						
<b>łącznie</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>						
Koszty w okresie leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■
w tym koszt Toctino [zł]	■					
Koszty w fazie remisji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie oporności na leczenie [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie [zł]						
<b>łącznie</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa społeczna</b>						
Koszty w okresie leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■



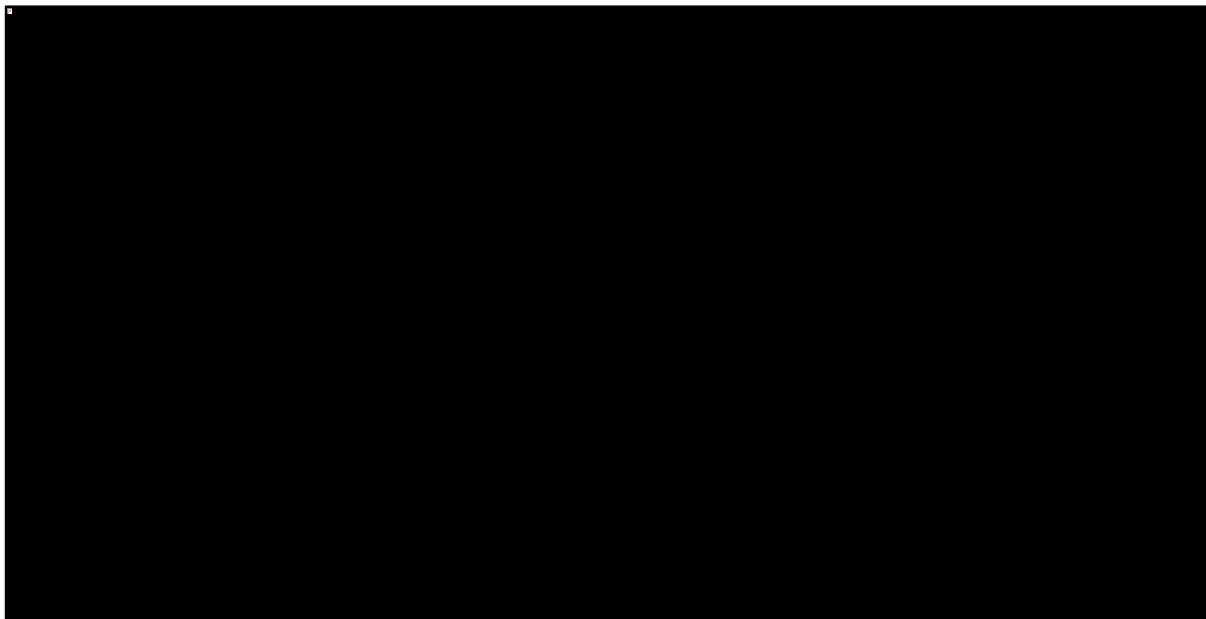
w tym koszt Toctino [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie remisji [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty w fazie oporności na leczenie [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie [zł]	■	■	■	■	■	■
<b>łącznie</b>	■	■	■	■	■	■

Strukturę kosztów całkowitych w ramieniu alitretynoiny oraz SoC, kolejno z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy społecznej, zobrazowano na wykresach poniżej (zob. Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9).

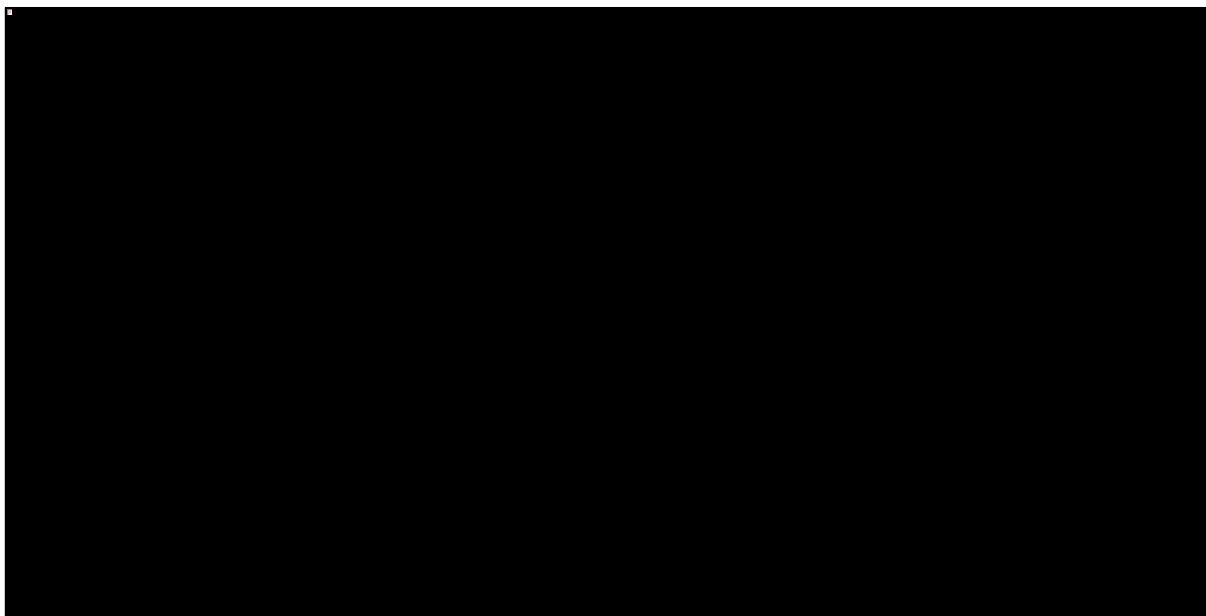
Wykres 7. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP, bez uwzględnienia RSS).



Wykres 8. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP+P, bez uwzględnienia RSS).



Wykres 9. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS).



Całkowity dyskontowany koszt leczenia sCHE z zastosowaniem alitretynoiny, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie 10-letnim, [redacted]



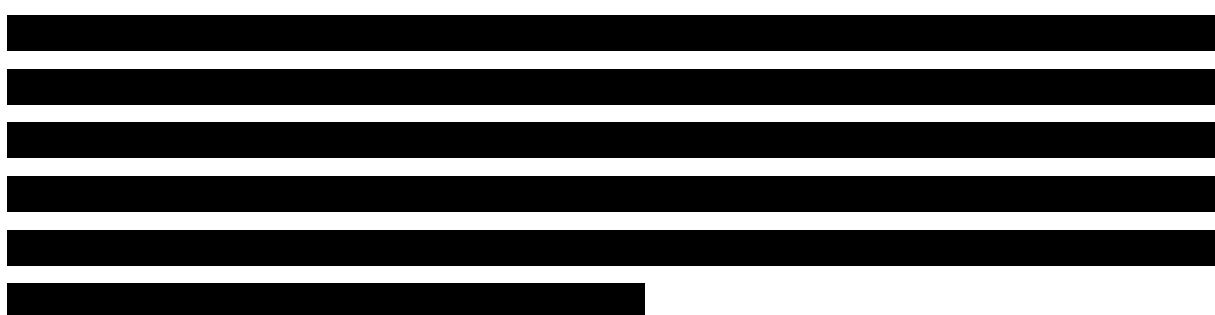


### 1.6.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli i na wykresie zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych dla porównywalnych w modelu strategii leczenia sCHE.

Tabela 40. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia sCHE.

Wyniki zdrowotne	Alitretynoina	SoC (leczenie miejscowe)	PUVA	Acytretyna	Azatiopryna	Cyklosporyna
Dyskontowane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	■	■	■	■	■
Niedyskontowane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	■	■	■	■	■
<b>Średni czas spędzony w stanach zdrowotnych [w tyg.]</b>						
Ciężki CHE	■	■	■	■	■	■
Umiarkowany CHE	■	■	■	■	■	■
Łagodny CHE	■	■	■	■	■	■
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian	■	■	■	■	■	■
Remisja zmian	■	■	■	■	■	■
CHE oporny na leczenie	■	■	■	■	■	■



### 1.6.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia terapii opcjonalnych (leczenie wyłącznie miejscowe; PUVA; acytretyna; azatiopryna; cyklosporyna) strategią z zastosowaniem produktu leczniczego Toctino w leczeniu chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Toctino zawierają instrument dzielenia ryzyka, wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS.

### 1.6.2.1. Alitretynoina (Toctino) vs SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)

#### 1.6.2.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

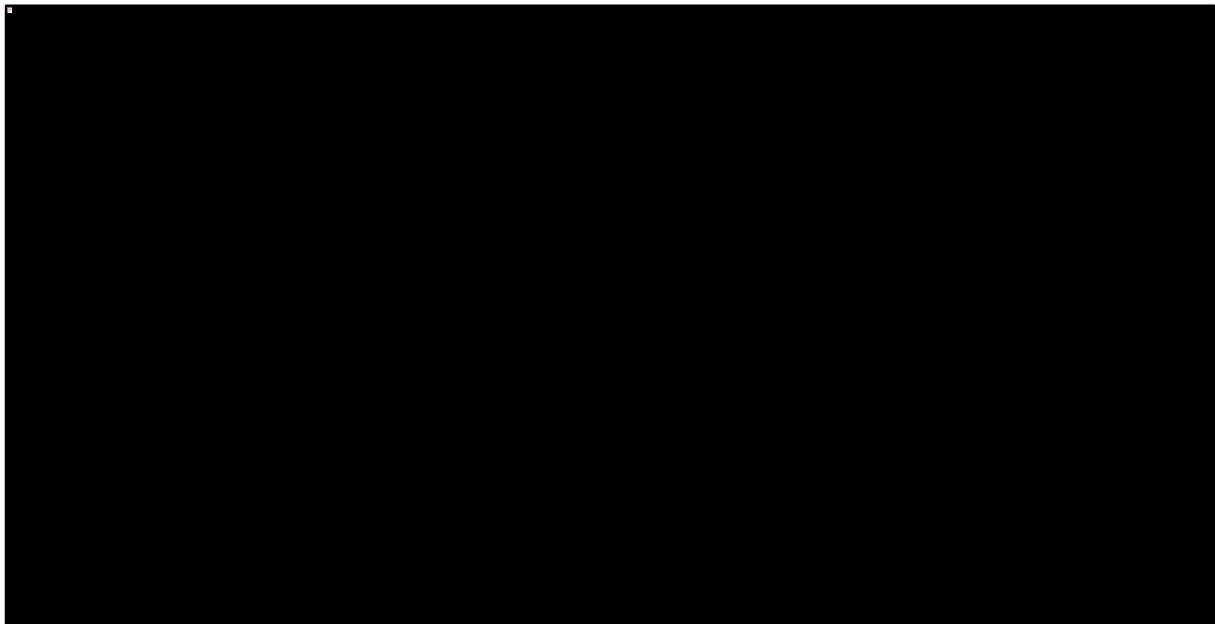
Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności produktu Toctino w porównaniu z leczeniem miejscowym (SoC), kolejno z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy społecznej, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino. W tabeli zamieszczono oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem alitretynoiny oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast leczenia wyłącznie miejscowego, wynosi



przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

Zastosowanie alitretynoiny zamiast leczenia wyłącznie miejscowego prowadzi

1.6.2.1.2. Analiza bez uwzględnienia dzielenia ryzyka (bez RSS)

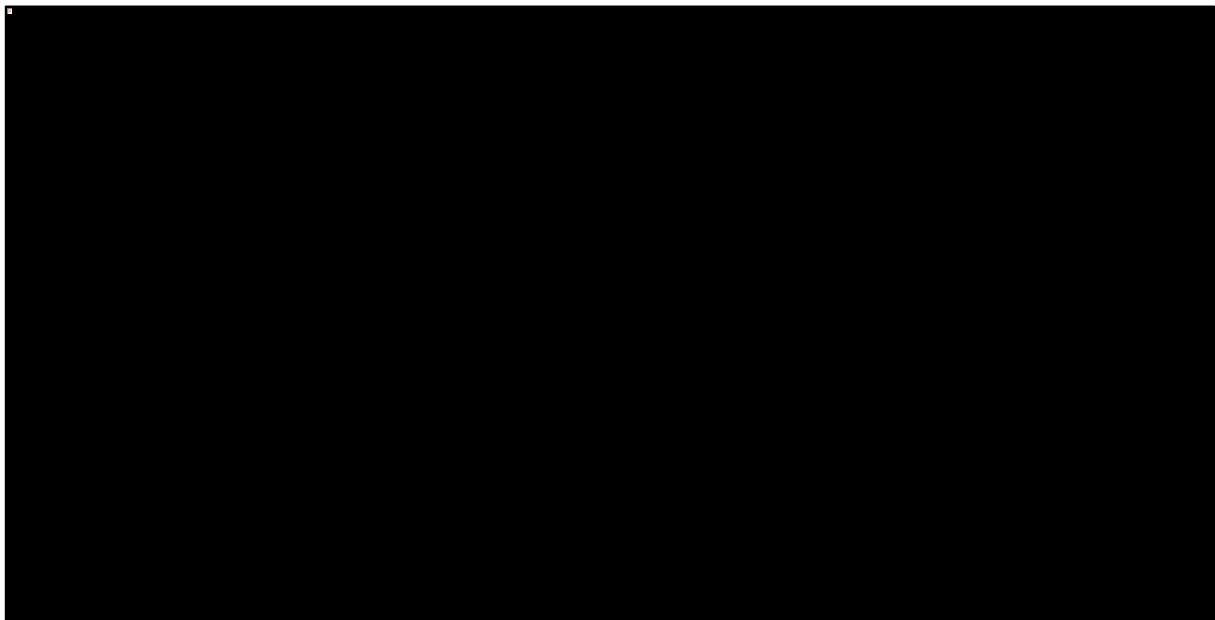
W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności alitretynoiny w porównaniu z leczeniem miejscowym (SoC), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 11. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast leczenia wyłącznie miejscowego, wynosi

- [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
- [redacted] z perspektywy płatnika publicznego (PPP)
- [redacted] z perspektywy społecznej,

bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

Zastosowanie alitretynoiny zamiast leczenia wyłącznie miejscowego prowadzi do wzrostu całkowitego kosztu leczenia sCHE, odpowiednio [redacted]

[redacted]

### 1.6.2.2. Alitretynoina (Toctino) vs opcjonalne terapie systemowe

#### 1.6.2.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

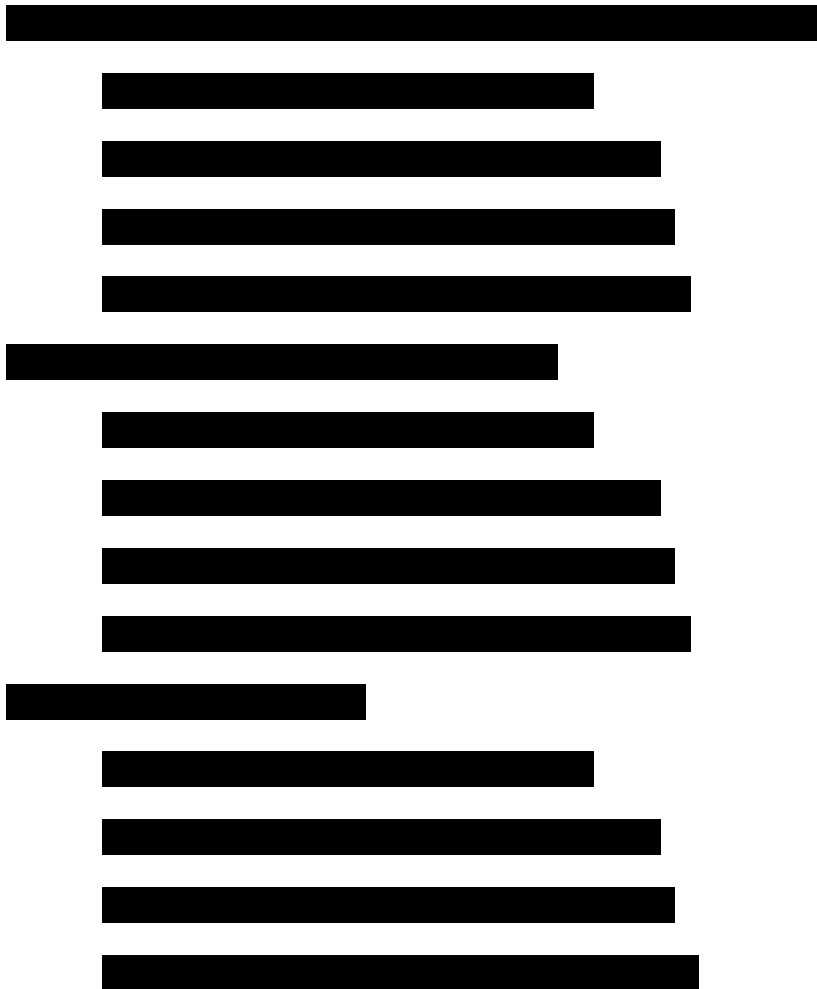
Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania alitretynoiny z innymi strategiami aktywnego leczenia sCHE (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA) przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Toctino vs opcjonalne terapie systemowe (analiza podstawowa; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]: Toctino vs komparator	Różnica efektów [QALY]: Toctino vs komparator	ICUR [zł/QALY] dla Toctino
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)</b>					
Alitretynoina (Toctino)	[redacted]	[redacted]			
PUVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Acytretyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Azatiopryna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklosporyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
Alitretynoina (Toctino)	[redacted]	[redacted]			
PUVA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Acytretyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Azatiopryna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklosporyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Perspektywa społeczna					
Alitretynoina (Toctino)	█	█			
PUVA	█	█	█	█	█
Acytretyna	█	█	█	█	█
Azatiopryna	█	█	█	█	█
Cyklosporyna	█	█	█	█	█

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast innych terapii leczenia systemowego sCHE, wynosi



z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.





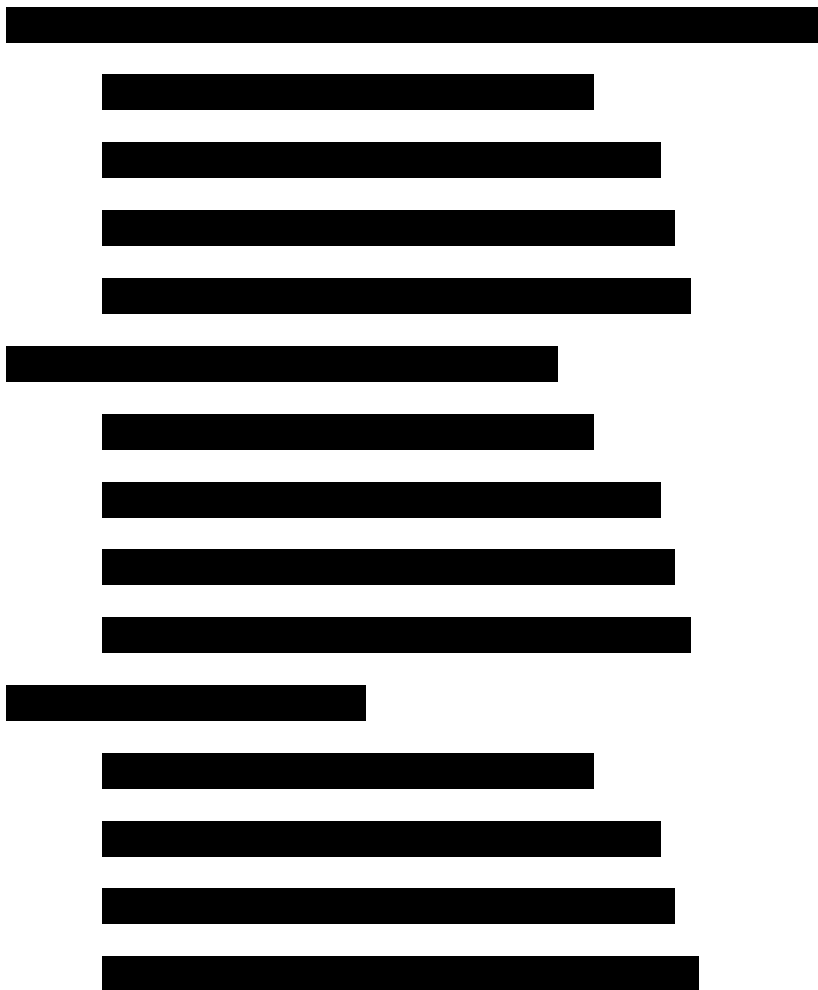
1.6.2.2.2. Analiza bez uwzględnienia dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania alitretynoiny z innymi strategiami aktywnego leczenia sCHE (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA) przedstawia Tabela 43.

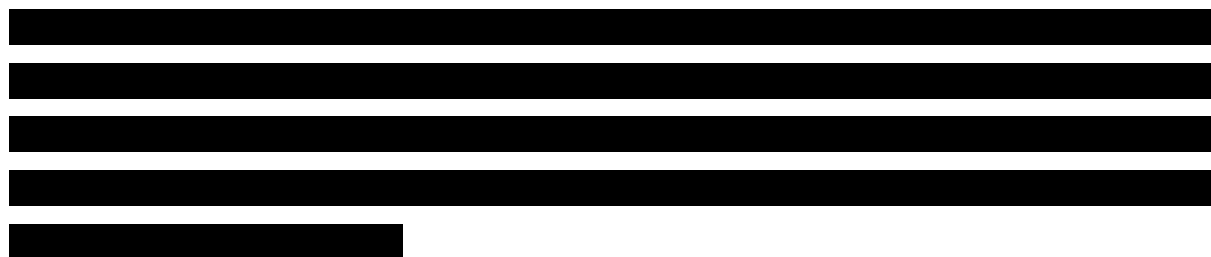
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Toctino vs opcjonalne terapie systemowe (analiza podstawowa; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]: Toctino vs komparator	Różnica efektów [QALY]: Toctino vs komparator	ICUR [zł/QALY] dla Toctino
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)</b>					
Alitretynoina (Toctino)	■	■			
PUVA	■	■	■	■	■
Acytretyna	■	■	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■	■	■
Cyklosporyna	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
Alitretynoina (Toctino)	■	■			
PUVA	■	■	■	■	■
Acytretyna	■	■	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■	■	■
Cyklosporyna	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa społeczna</b>					
Alitretynoina (Toctino)	■	■			
PUVA	■	■	■	■	■
Acytretyna	■	■	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■	■	■
Cyklosporyna	■	■	■	■	■

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastosowania alitretynoiny (Toctino) zamiast innych terapii leczenia systemowego sCHE, wynosi



bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.



### 1.6.3. Analizy progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Toctino, przy której koszt uzyskania QALY dla Toctino jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 134 514 zł.

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

### 1.6.3.1. Alitretynoina (Toctino) vs SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)

Zestawienie cen progowych produktów Toctino 30 mg i Toctino 10 mg z perspektywy: wspólnej (PPP+P), płatnika publicznego (PPP) oraz społecznej, dla porównania alitretynoiny z leczeniem wyłącznie miejscowym (SoC) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Toctino (alitretynoina vs SoC).

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

[REDACTED]
[REDACTED]

### 1.6.3.2. Alitretynoina (Toctino) vs opcjonalne terapie systemowe

W tabeli poniżej zestawiono ceny progowe produktów Toctino 30 mg i Toctino 10 mg z perspektywy: wspólnej (PPP+P), płatnika publicznego (PPP) oraz społecznej, dla porównania alitretynoiny z innymi strategiami aktywnego leczenia sCHE (zob. Tabela 46).

Tabela 46. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Toctino (alitretynoina vs opcjonalne terapie systemowe).

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

## 1.7. Analiza wrażliwości

Celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności, przeprowadzono deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) analizę wrażliwości.

### 1.7.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

Zestawienie wariantów testowanych w ramach prostej analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

LP	Wariant analizy wrażliwości
1	Bez dyskontowania kosztów i wyników
2	Horyzont: 3 lata
3	Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)
4	Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)
5	Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)
6	Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)
7	Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)
8	Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego *
9	Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i> *
10	Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> ) *
11	Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>
12	Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i> *
13	Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie
14	Czas leczenia zgodnie z badaniem <i>BACH</i> (leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.)
15	Czas leczenia zgodnie z badaniem <i>HANDEL</i> (leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.)
16	Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny *
17	Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną
18	Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną
19	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1
20	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2

LP	Wariant analizy wrażliwości
21	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3
22	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4
23	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5
24	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6
25	Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7
26	Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy
27	Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy
28	Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania <i>BACH</i> )
29	Brak refundacji innych leków systemowych **
30	Refundacja wszystkich leków systemowych **
31	Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami
32	Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)
33	Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące
34	Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy ***
35	Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i> ***

\* Warianty testowane wyłącznie dla porównania Toctino z innymi terapiami systemowymi (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA)

\*\* Warianty testowano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (PPP), gdyż nie wpływają na wyniki z pozostałych perspektyw

\*\* Warianty testowano wyłącznie z perspektywy społecznej, gdyż nie wpływają na wyniki z pozostałych perspektyw

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie.

Tabela 48. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Dyskontowanie kosztów i wyników	5% / rok (koszty); 3,5% / rok (wyniki)	Bez dyskontowania kosztów i wyników	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMIT 2016
Horyzont analizy	10 lat	3 lata	Uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany wyników inkrementalnych w zależności od długości horyzontu czasowego
Skuteczność alitretynoiny (pierwsza terapia)	Zob. Tabela 6	Oszacowanie minimalne	Na podstawie dolnej granicy 95% CI dla podstawowego odsetka odpowiedzi (całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian) w poszczególnych punktach czasowych w badaniu <i>BACH</i>
		Oszacowanie maksymalne	Na podstawie górnej granicy 95% CI dla podstawowego odsetka odpowiedzi (całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian) w poszczególnych punktach czasowych w badaniu <i>BACH</i>
		Oszacowanie alternatywne: na podstawie badania <i>HANDEL</i>	Na podstawie wyników drugiego z kluczowych badań RCT dla alitretynoiny (badanie <i>HANDEL</i> )
Skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	Zob. Tabela 9	Oszacowanie minimalne	Na podstawie dolnej granicy 95% CI dla podstawowego odsetka odpowiedzi (całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian) w poszczególnych punktach czasowych w fazie ponownego leczenia pacjentów z badania <i>BACH (Bissonnette 2010)</i>
		Oszacowanie maksymalne	Na podstawie górnej granicy 95% CI dla podstawowego odsetka odpowiedzi (całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian) w poszczególnych punktach czasowych w fazie ponownego leczenia pacjentów z badania <i>BACH (Bissonnette 2010)</i>

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność innych terapii systemowych (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA)	Zob. Tabela 7	ponowna terapia: jak podczas leczenia pierwszorazowego terapia pierwszorazowa: na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i> pierwsza i ponowna terapia: na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	Warianty testowane ze względu na brak wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności innych terapii systemowych w populacji chorych z ciężkim CHE
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC)	24 tygodnie	83 tygodnie	Na podstawie alternatywnego źródła danych (badanie <i>HANDEL</i> )
Czas do nawrotu (inne terapie systemowe)	Zob. Tabela 8	24 tygodnie	Na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>
Odsetek osób z nawrotem	100%	38% (alitretynoina) / 35% (komparator)	Na podstawie odsetka nawrotów obserwowanych w horyzoncie 24 tyg. po uzyskaniu odpowiedzi w badaniu <i>BACH</i> ( <i>Bissonnette 2010</i> )
Czas leczenia pacjentów w stopniu ciężkim	12 tygodni	24 tygodnie	Zgodnie ze schematem leczenia w badaniu RCT <i>BACH</i> ; zarówno ChPL, jak i program lekowy zalecają przerwanie leczenia po 12 tyg. w tej grupie pacjentów
Czas leczenia pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian	12 tygodni	24 tygodnie	Zgodnie ze schematem leczenia w badaniu RCT <i>HANDEL</i> ; zarówno ChPL, jak i program lekowy zalecają przerwanie leczenia po 12 tyg. w tej grupie pacjentów
Częstości zdarzeń niepożądanych (alitretynoina)	Zob. Tabela 12	Oszacowanie minimalne (alitretynoina)	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla ryzyka względnego z metaanalizy badań RCT (zob. Tabela 11)
		Oszacowanie maksymalne (alitretynoina)	W oparciu o górną granicę 95% CI dla ryzyka względnego z metaanalizy badań RCT (zob. Tabela 11)
Częstości zdarzeń niepożądanych (inne terapie systemowe)	Na poziomie leczenia miejscowego (Zob. Tabela 12)	Na poziomie alitretynoiny	Założenie na podst. <i>Morris 2015</i>
Użyteczności stanów zdrowia	Zob. Tabela 14	(AW1) Minimalny wpływ stopnia ciężkości na użyteczność; zob. Tabela 16	W oparciu o górną granicę 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej DLQI w podstawo-



Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			wym algorytmie mapującym
		(AW2) Maksymalny wpływ stopnia ciężkości na użyteczność; zob. Tabela 16	W oparciu o dolną granicę 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej DLQI w podstawowym algorytmie mapującym
		(AW3) Alternatywne źródło danych dot. związku między PGA a DLQI ( <i>Augustin 2016</i> ); zob. Tabela 16	Na podstawie alternatywnych źródeł zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego użyteczności
		(AW4) Zestaw użyteczności na podst. <i>NICE TA177</i> ; zob. Tabela 16	
		(AW5) Zestaw użyteczności na podst. <i>Thaçi 2016</i> (EQ-VAS); zob. Tabela 16	
		(AW6) Zestaw użyteczności na podst. <i>Thaçi 2016</i> (EQ-VAS do EQ-5D); zob. Tabela 16	
		(AW7) Użyteczność w stanie oporności równa średniej z użyteczności dla stanów: łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego CHE; zob. Tabela 16	Wariant uzasadniony faktem, że w stanie oporności na leczenie mogą znajdować się – przynajmniej w pierwszych tygodniach po zakończeniu terapii – również chorzy z łagodnym i umiarkowanym CHE
Utrata użyteczności z powodu bólu głowy	-0,186	Oszacowanie minimalne: -0,140	Alternatywna wartość z badania <i>Xu 2010</i> (użyteczność dla łagodnego epizodu bólu)
		Oszacowanie maksymalne: -0,493	Alternatywna wartość z badania <i>Xu 2010</i> (użyteczność dla ciężkiego epizodu bólu)
Przerwanie leczenia z innych przyczyn (niż kryteria skuteczności)	Nie uwzględniono	Uwzględniono (w oszacowaniu kosztów terapii)	W praktyce klinicznej pacjenci mogą zakończyć leczenie przedwcześnie, np. z powodu nieakceptowalnej toksyczności. W analizie podstawowej nie uwzględniono przerwania terapii z innych przyczyn niż określonych w kryteriach zakończenia leczenia w programie lekowym, co jest podejściem konserwatywnym ze względu na koszty alitretynoiny.
Refundacja technologii opcjonalnych acytretyna, azatiopryny	Refundacja acytretyny i cyklosporyny, brak refundacji azatiopryny i	Brak refundacji wszystkich leków	Alternatywne warianty statusu refundacyjnego komparatorów rozważano ze względu na fakt,

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
na, cyklosporyna, psoralen)	psoralenu		że zakres wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, przy czym niektóre z leków zarejestrowane są we wskazaniach, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej
Stosowanie miejscowych GKS w trakcie terapii porównywanymi interwencjami	Nie	Tak	W praktyce klinicznej, miejscowe kortykosteroidy stanowią element standardowej terapii (SoC). W analizie podstawowej nie uwzględniano stosowania GKS, gdyż w badaniu RCT stanowiącym źródło danych o skuteczności w modelu (BACH) w ramach SoC dopuszczano stosowanie wyłącznie emolientów w okresie terapii porównywanymi interwencjami
Koszt wizyty u dermatologa (poza programem lekowym)	65 zł	33 zł	W zależności od zakresu diagnostyki, wizyta u dermatologa może być rozliczana jako świadczenie typu 1 (o wycenie 33 zł) lub typu 2 (o wycenie 65 zł) z zakresu AOS.
Częstotliwość wizyt u dermatologa (poza programem lekowym)	Co 4 tygodnie	Co 12 tygodni	Wariant AW zgodny z założeniem ERG w ramach NICE TA177
Koszty pośrednie: elastyczność pracy	0,8	1 (równoznaczne z brakiem korekty ze względu na elastyczność pracy)	Alternatywne założenie na podst. HTA Consulting 2014
Koszty pośrednie: odsetek pracujących	68,5%	78%	Na podstawie badania w populacji osób z CHE w Niemczech (Diepgen 2012)

Wyniki jednokierunkowej AW kosztów-żyteczności, w szczególności oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej, przedstawiono w Rozdziale 1.7.3.

### 1.7.2. Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii i/lub inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
  - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
  - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
  - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór sta-

nowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym  $[0; 1]$  i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem. W przypadku kilku zależnych i dopełniających się do jedności odsetków, np. prawdopodobieństw przejścia do wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych, zasadnym wyborem jest wielowymiarowe uogólnienie rozkładu beta – tzw. rozkład Dirichleta (Briggs 2002).

W oparciu o opisane kryteria, w analizie probabilistycznej wykorzystano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- Rozkład beta zakładano dla parametrów, których wartości z definicji zawierają się w zakresie od 0 do 1, tj. użyteczności stanów zdrowia oraz odsetków (proporcji) – częstości zdarzeń niepożądanych, wskaźnika zatrudnienia i odsetka kobiet w wieku rozrodczym;
- Parametry skuteczności leczenia, wyrażone poprzez rozkład pacjentów wg stopni ciężkości PGA w 0, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tygodniu leczenia, modelowano poprzez wielowymiarowe rozkłady Dirichleta. Rozkład Dirichleta był uzasadniony typem parametru (prawdopodobieństwo dla kilku wzajemnie wykluczających się stanów) oraz gwarantował, że wylosowane prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach zdrowotnych będą sumować się do jedności.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 49. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).*

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
<b>Skuteczność alitretynoiny – terapia pierwszorazowa (% pacjentów w danym stopniu ciężkości wg PGA)</b>			
Tydzień 0: ciężki	1,000	Dirichleta	$\alpha = 410,0, \beta = 405,9$
Tydzień 0: umiarkowany	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 0,2$
Tydzień 0: łagodny	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 0,2$
Tydzień 0: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 0,9$
Tydzień 4: ciężki	0,394		$\alpha = 162,0, \beta = 161,7$

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Tydzień 4: umiarkowany	0,374		$\alpha = 153,9, \beta = 146,5$
Tydzień 4: łagodny	0,161		$\alpha = 66,8, \beta = 70,2$
Tydzień 4: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,072		$\alpha = 30,4, \beta = 35,5$
Tydzień 8: ciężki	0,214		$\alpha = 88,6, \beta = 108,4$
Tydzień 8: umiarkowany	0,345		$\alpha = 142,0, \beta = 152,1$
Tydzień 8: łagodny	0,204		$\alpha = 84,6, \beta = 106,6$
Tydzień 8: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,236	Dirichleta	$\alpha = 97,7, \beta = 115,0$
Tydzień 12: ciężki	0,201		$\alpha = 83,4, \beta = 75,5$
Tydzień 12: umiarkowany	0,285		$\alpha = 117,6, \beta = 119,8$
Tydzień 12: łagodny	0,233		$\alpha = 96,5, \beta = 107,8$
Tydzień 12: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,280	Dirichleta	$\alpha = 115,6, \beta = 118,3$
Tydzień 16: ciężki	0,172		$\alpha = 71,3, \beta = 73,2$
Tydzień 16: umiarkowany	0,246		$\alpha = 101,5, \beta = 107,3$
Tydzień 16: łagodny	0,243		$\alpha = 100,5, \beta = 87,2$
Tydzień 16: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,339	Dirichleta	$\alpha = 139,7, \beta = 146,9$
Tydzień 20: ciężki	0,170		$\alpha = 70,3, \beta = 84,1$
Tydzień 20: umiarkowany	0,231		$\alpha = 95,5, \beta = 108,6$
Tydzień 20: łagodny	0,192		$\alpha = 79,4, \beta = 97,3$
Tydzień 20: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,408	Dirichleta	$\alpha = 167,8, \beta = 155,7$
Tydzień 24: ciężki	0,162		$\alpha = 67,2, \beta = 65,3$
Tydzień 24: umiarkowany	0,216		$\alpha = 89,2, \beta = 96,6$
Tydzień 24: łagodny	0,145		$\alpha = 60,1, \beta = 56,1$
Tydzień 24: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,478	Dirichleta	$\alpha = 196,5, \beta = 200,3$

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
<b>Skuteczność SoC – terapia pierwszorazowa (% pacjentów w danym stopniu ciężkości wg PGA)</b>			
Tydzień 0: ciężki	1,000	Dirichleta	$\alpha = 206,0, \beta = 200,2$
Tydzień 0: umiarkowany	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 0,4$
Tydzień 0: łagodny	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 1,1$
Tydzień 0: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 0,4$
Tydzień 4: ciężki	0,587	Dirichleta	$\alpha = 121,3, \beta = 128,6$
Tydzień 4: umiarkowany	0,338		$\alpha = 70,4, \beta = 79,8$
Tydzień 4: łagodny	0,055		$\alpha = 12,2, \beta = 9,3$
Tydzień 4: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,020		$\alpha = 5,1, \beta = 5,3$
Tydzień 8: ciężki	0,446	Dirichleta	$\alpha = 92,4, \beta = 87,9$
Tydzień 8: umiarkowany	0,373		$\alpha = 77,4, \beta = 75,7$
Tydzień 8: łagodny	0,147		$\alpha = 31,1, \beta = 29,5$
Tydzień 8: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,034		$\alpha = 8,0, \beta = 7,6$
Tydzień 12: ciężki	0,397	Dirichleta	$\alpha = 82,4, \beta = 87,9$
Tydzień 12: umiarkowany	0,333		$\alpha = 69,3, \beta = 71,3$
Tydzień 12: łagodny	0,225		$\alpha = 47,2, \beta = 56,1$
Tydzień 12: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,044		$\alpha = 10,0, \beta = 9,8$
Tydzień 16: ciężki	0,358	Dirichleta	$\alpha = 74,4, \beta = 71,7$
Tydzień 16: umiarkowany	0,348		$\alpha = 72,3, \beta = 63,6$
Tydzień 16: łagodny	0,201		$\alpha = 42,2, \beta = 46,2$
Tydzień 16: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,093		$\alpha = 20,1, \beta = 23,8$
Tydzień 20: ciężki	0,348	Dirichleta	$\alpha = 72,3, \beta = 62,0$
Tydzień 20: umiarkowany	0,299		$\alpha = 62,3, \beta = 57,9$
Tydzień 20: łagodny	0,245		$\alpha = 51,2, \beta = 63,6$

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Tydzień 20: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,108		$\alpha = 23,1, \beta = 21,9$
Tydzień 24: ciężki	0,333		$\alpha = 69,3, \beta = 81,5$
Tydzień 24: umiarkowany	0,304		$\alpha = 63,3, \beta = 63,6$
Tydzień 24: łagodny	0,196	Dirichleta	$\alpha = 41,2, \beta = 43,1$
Tydzień 24: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,167		$\alpha = 35,2, \beta = 34,4$
<b>Skuteczność alitretynoiny – ponowna terapia (% pacjentów w danym stopniu ciężkości wg PGA)</b>			
Tydzień 0: ciężki	0,694		$\alpha = 35,0, \beta = 28,1$
Tydzień 0: umiarkowany	0,306		$\alpha = 16,0, \beta = 18,6$
Tydzień 0: łagodny	0,000	Dirichleta	$\alpha = 1,0, \beta = 2,9$
Tydzień 0: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 1,3$
Tydzień 4: ciężki	0,106		$\alpha = 6,2, \beta = 6,0$
Tydzień 4: umiarkowany	0,340		$\alpha = 17,7, \beta = 16,8$
Tydzień 4: łagodny	0,362	Dirichleta	$\alpha = 18,7, \beta = 13,7$
Tydzień 4: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,191		$\alpha = 10,4, \beta = 16,1$
Tydzień 8: ciężki	0,021		$\alpha = 2,0, \beta = 3,0$
Tydzień 8: umiarkowany	0,188		$\alpha = 10,2, \beta = 11,7$
Tydzień 8: łagodny	0,313	Dirichleta	$\alpha = 16,3, \beta = 21,1$
Tydzień 8: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,479		$\alpha = 24,5, \beta = 18,4$
Tydzień 12: ciężki	0,041		$\alpha = 3,0, \beta = 4,1$
Tydzień 12: umiarkowany	0,061		$\alpha = 4,0, \beta = 3,8$
Tydzień 12: łagodny	0,469	Dirichleta	$\alpha = 24,0, \beta = 28,6$
Tydzień 12: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,429		$\alpha = 22,0, \beta = 22,4$
Tydzień 16: ciężki	0,041		$\alpha = 3,0, \beta = 2,0$
Tydzień 16: umiarkowany	0,061	Dirichleta	$\alpha = 4,0, \beta = 1,8$

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Tydzień 16: łagodny	0,184		$\alpha = 10,0, \beta = 9,0$
Tydzień 16: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,714		$\alpha = 36,0, \beta = 32,2$
Tydzień 20: ciężki	0,041		$\alpha = 3,0, \beta = 2,8$
Tydzień 20: umiarkowany	0,102		$\alpha = 6,0, \beta = 7,1$
Tydzień 20: łagodny	0,163	Dirichleta	$\alpha = 9,0, \beta = 7,2$
Tydzień 20: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,694		$\alpha = 35,0, \beta = 29,5$
Tydzień 24: ciężki	0,082		$\alpha = 5,0, \beta = 4,4$
Tydzień 24: umiarkowany	0,041		$\alpha = 3,0, \beta = 2,8$
Tydzień 24: łagodny	0,082	Dirichleta	$\alpha = 5,0, \beta = 3,3$
Tydzień 24: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,796		$\alpha = 40,0, \beta = 33,6$
<b>Skuteczność SoC – ponowna terapia (% pacjentów w danym stopniu ciężkości wg PGA)</b>			
Tydzień 0: ciężki	0,769		$\alpha = 11,0, \beta = 4,7$
Tydzień 0: umiarkowany	0,231		$\alpha = 4,0, \beta = 7,3$
Tydzień 0: łagodny	0,000	Dirichleta	$\alpha = 1,0, \beta = 0,1$
Tydzień 0: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 1,2$
Tydzień 4: ciężki	0,154		$\alpha = 3,0, \beta = 1,9$
Tydzień 4: umiarkowany	0,615		$\alpha = 9,0, \beta = 6,8$
Tydzień 4: łagodny	0,077	Dirichleta	$\alpha = 2,0, \beta = 3,4$
Tydzień 4: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,154		$\alpha = 3,0, \beta = 2,9$
Tydzień 8: ciężki	0,077		$\alpha = 2,0, \beta = 0,3$
Tydzień 8: umiarkowany	0,461		$\alpha = 7,0, \beta = 9,0$
Tydzień 8: łagodny	0,462	Dirichleta	$\alpha = 7,0, \beta = 11,5$
Tydzień 8: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 1,8$
Tydzień 12: ciężki	0,000	Dirichleta	$\alpha = 1,0, \beta = 1,0$



Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Tydzień 12: umiarkowany	0,308	Dirichleta	$\alpha = 5,0, \beta = 5,5$
Tydzień 12: łagodny	0,538		$\alpha = 8,0, \beta = 8,1$
Tydzień 12: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,154		$\alpha = 3,0, \beta = 1,2$
Tydzień 16: ciężki	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 3,5$
Tydzień 16: umiarkowany	0,307		$\alpha = 5,0, \beta = 4,1$
Tydzień 16: łagodny	0,385		$\alpha = 6,0, \beta = 2,4$
Tydzień 16: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,308		$\alpha = 5,0, \beta = 5,3$
Tydzień 20: ciężki	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 0,6$
Tydzień 20: umiarkowany	0,230		$\alpha = 4,0, \beta = 1,8$
Tydzień 20: łagodny	0,308		$\alpha = 5,0, \beta = 5,4$
Tydzień 20: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,462		$\alpha = 7,0, \beta = 5,1$
Tydzień 24: ciężki	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 3,4$
Tydzień 24: umiarkowany	0,308	Dirichleta	$\alpha = 5,0, \beta = 6,8$
Tydzień 24: łagodny	0,000		$\alpha = 1,0, \beta = 1,4$
Tydzień 24: całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian	0,692		$\alpha = 10,0, \beta = 9,1$
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	0,741	Beta	$\alpha = 7560,8, \beta = 2642,7$
Remisja (po zakończeniu leczenia)	0,741	Beta	$\alpha = 7560,8, \beta = 2642,7$
Łagodny CHE	0,636	Beta	$\alpha = 649,3, \beta = 371,6$
Umiarkowany CHE	0,540	Beta	$\alpha = 218,5, \beta = 186,2$
Ciężki CHE	0,407	Beta	$\alpha = 66,7, \beta = 97,2$
CHE oporny na leczenie	0,407	Beta	$\alpha = 66,7, \beta = 97,2$
<b>Częstości zdarzeń niepożądanych</b>			
Ból głowy (alitretynoina)	25,2%	Beta	$\alpha = 23,9, \beta = 70,9$

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Rumień (alitretynoina)	4,6%	Beta	$\alpha = 2,5, \beta = 52,1$
Nudności (alitretynoina)	5,5%	Beta	$\alpha = 4,8, \beta = 82,2$
Zaczerwienienie (alitretynoina)	4,7%	Beta	$\alpha = 1,9, \beta = 37,3$
Ból głowy (SoC)	7,4%	Beta	$\alpha = 36,9, \beta = 464,1$
Rumień (SoC)	0,8%	Beta	$\alpha = 4,0, \beta = 497,0$
Nudności (SoC)	1,4%	Beta	$\alpha = 7,0, \beta = 494,0$
Zaczerwienienie (SoC)	0,6%	Beta	$\alpha = 3,4, \beta = 559,9$
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
Odsetek osób pracujących	68,5%	Beta	$\alpha = 585,0, \beta = 269,0$
Odsetek kobiet w wieku rozrodczym	15,0%	Beta	$\alpha = 154,8, \beta = 876,2$

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 prób symulacji Monte Carlo. Wyniki PSA przedstawiono w Rozdziale 1.7.4.

### 1.7.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla porównania alitretynoiny z leczeniem wyłącznie miejscowym oraz z innymi schematami leczenia systemowego, w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych alitretynoiny,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego alitretynoiny,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla alitretynoiny,
- cen netto produktu Toctino 10 mg i Toctino 30 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (134 514 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

### 1.7.3.1. Alitretynoina (Toctino) vs SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)

#### 1.7.3.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.7.3.1.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

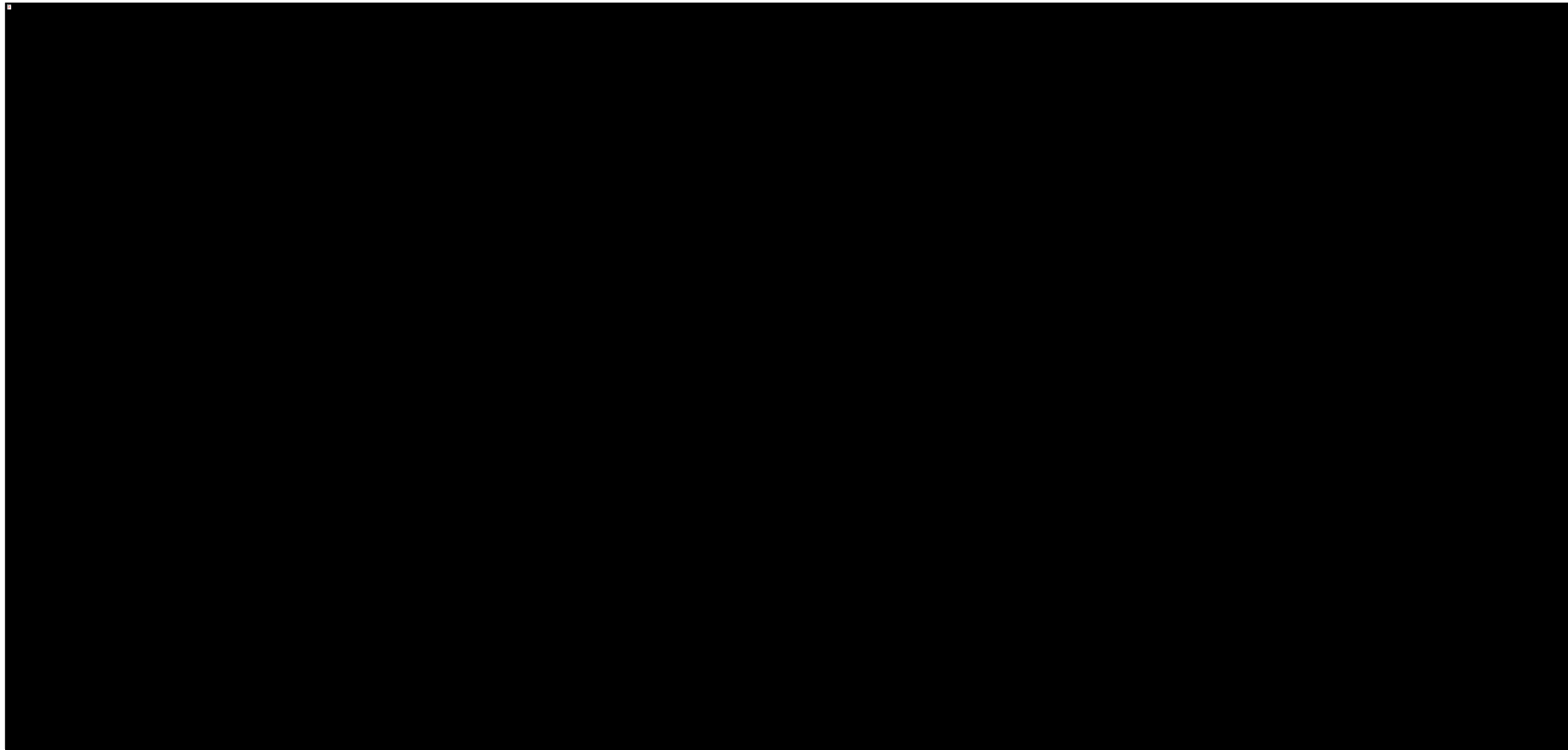
Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs SoC (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont: 3 lata	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalne częstotści zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Maksymalne częstotliwości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena netto (efektywna) za opakowanie Toctino, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 12. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; z uwzględnieniem RSS).



Four horizontal black bars of varying lengths, representing redacted text. The bars are stacked vertically, with the top bar being the longest and the bottom bar being the shortest.

## 1.7.3.1.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena netto (efektywna) za opakowanie Toctino, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).





## 1.7.3.1.1.3. Perspektywa społeczna

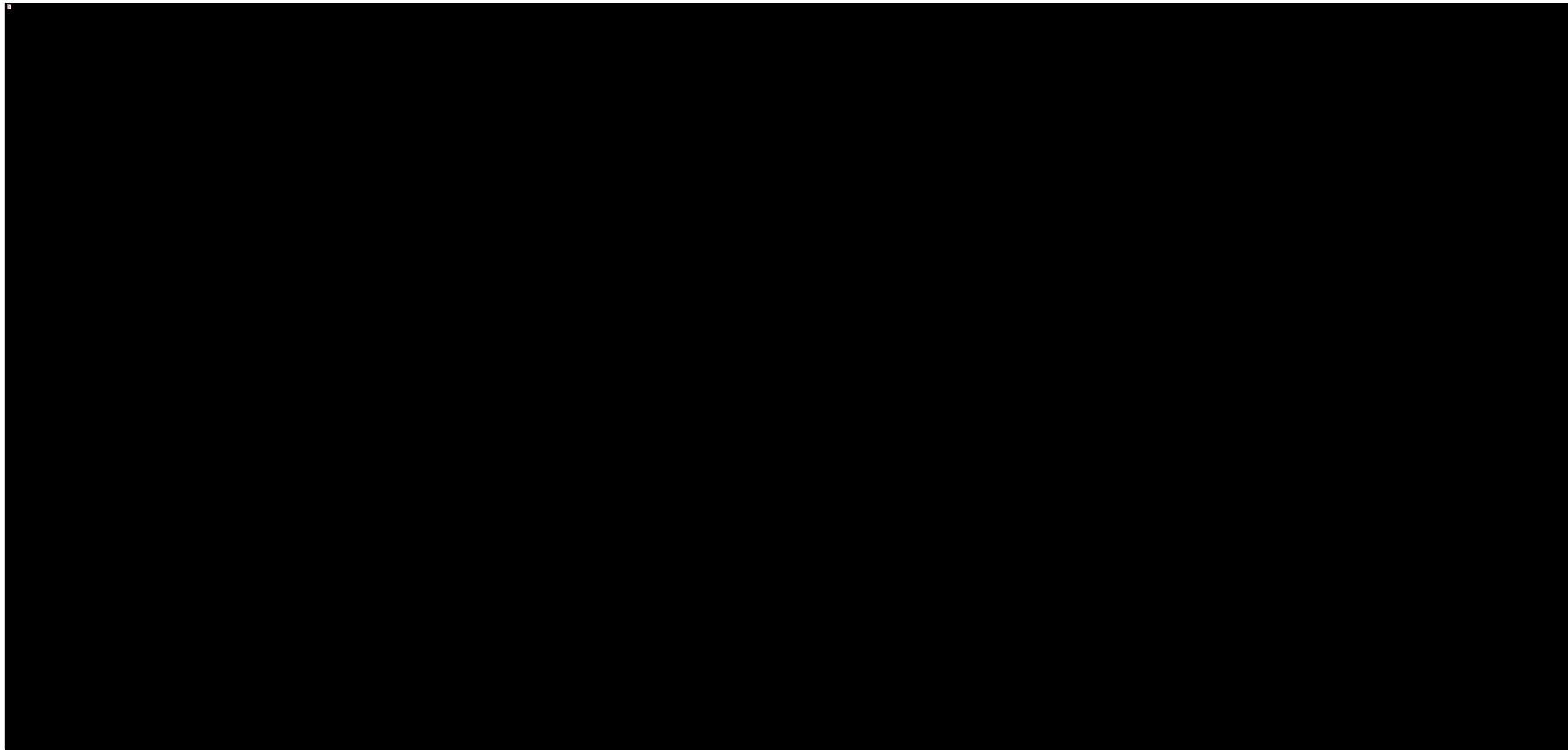
Tabela 52. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania <i>BACH</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena netto (efektywna) za opakowanie Toctino, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 14. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

## 1.7.3.1.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

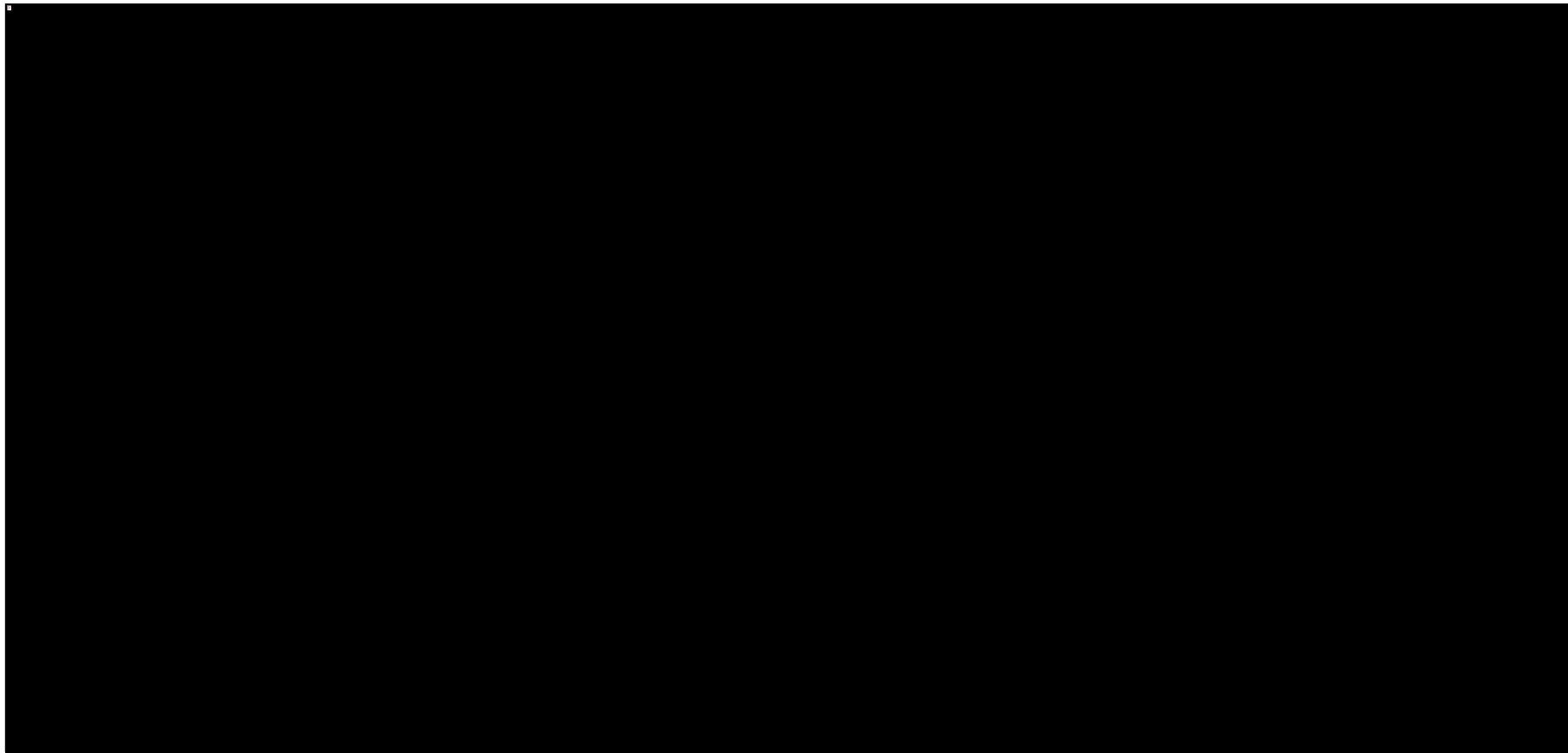
Tabela 53. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa										1
Bez dyskontowania kosztów i wyników										
Horyzont: 3 lata										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>										
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie										
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.										
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 15. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.1.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 54. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

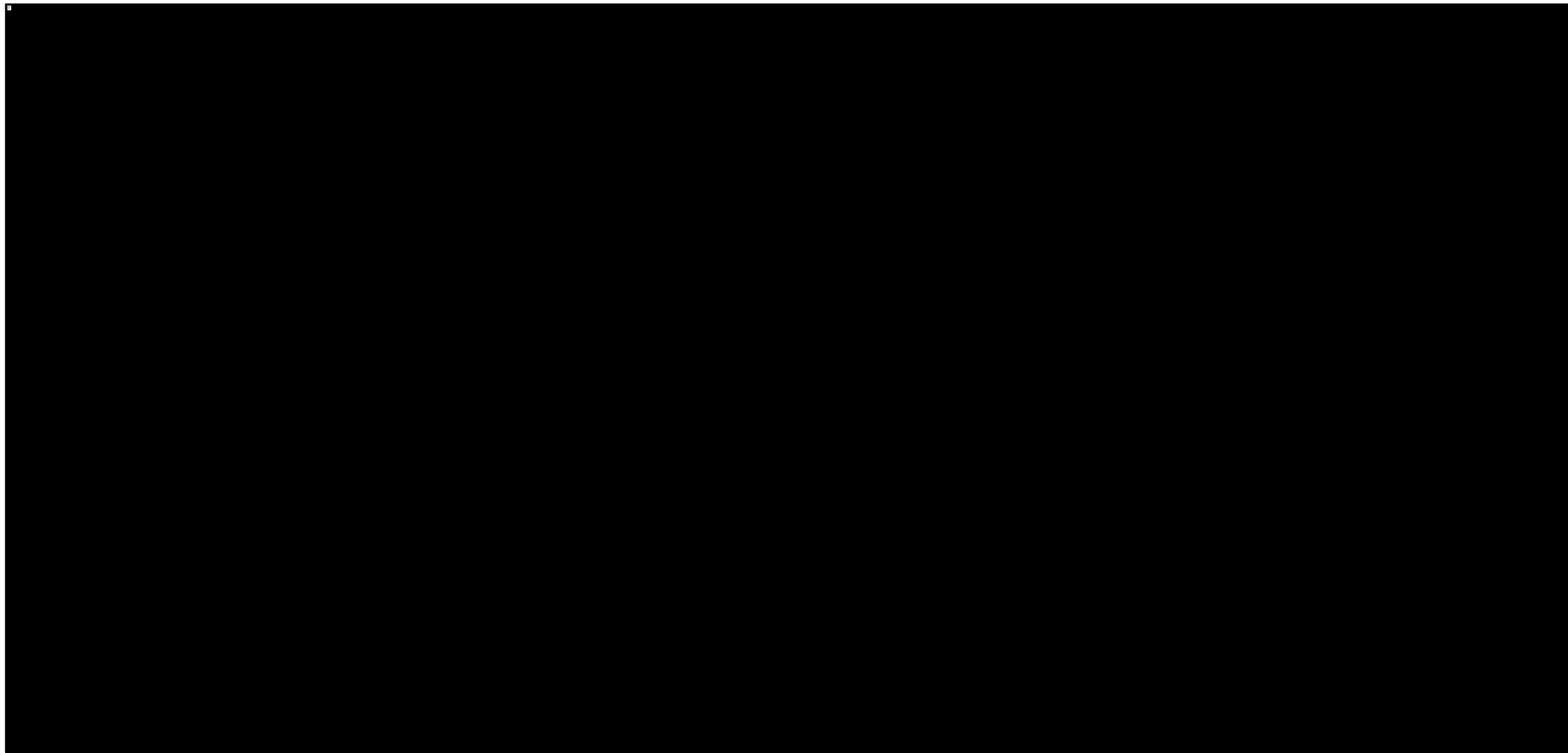
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progowej efektywności (134 514 zł/QALY)



Wykres 16. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.1.2.3. Perspektywa społeczna

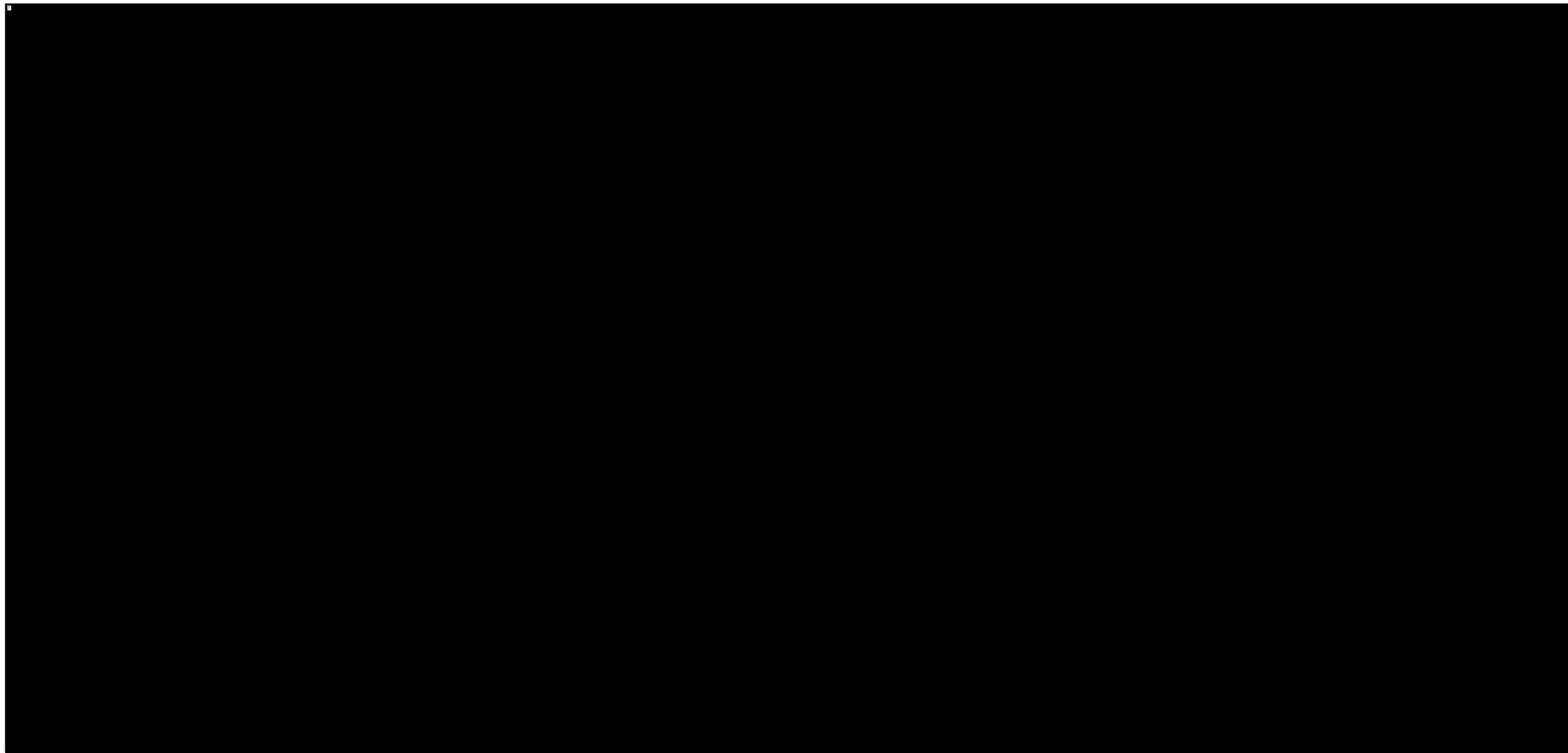
Tabela 55. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; SoC) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstotliwości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstotliwości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – SoC	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania <i>BACH</i> )										
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami										
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)										
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące										
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy										
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>										

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 17. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

### 1.7.3.2. Alitretynoina (Toctino) vs PUVA

#### 1.7.3.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.7.3.2.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 56. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont: 3 lata	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu (alitretynoina; PUVA) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak refundacji innych leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja wszystkich leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 18. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]



## 1.7.3.2.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

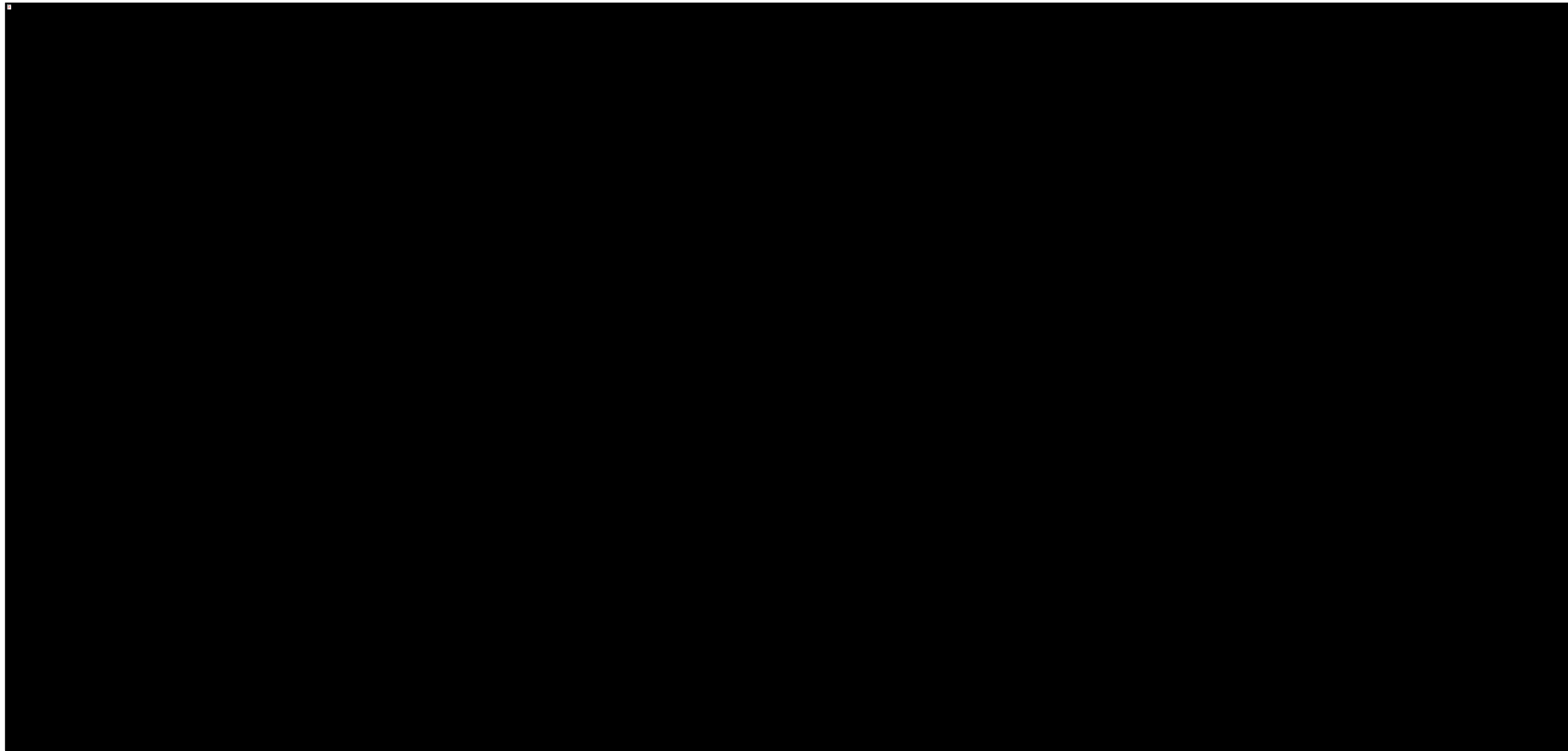
Tabela 57. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; PUVA) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)										
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami										
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)										
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące										

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 19. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



1.7.3.2.1.3.

[Redacted text block]

## Perspektywa społeczna

Tabela 58. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; PUVA) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 20. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).



1.7.3.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.7.3.2.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 59. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	█
Bez dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont: 3 lata	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu (alitretynoina; PUVA) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
leczenie										
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.										
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)										
Brak refundacji innych leków systemowych										
Refundacja wszystkich leków systemowych										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 21. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; bez uwzględnienia RSS).



1.7.3.2.2.2.

Tabela 60. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; PUVA) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)										
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami										
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)										
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące										

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 22. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



## 1.7.3.2.2.3. Perspektywa społeczna

Tabela 61. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; PUVA) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – PUVA [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – PUVA	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania TOCCATA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 23. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

### 1.7.3.3. Alitretynoina (Toctino) vs acytretyna

#### 1.7.3.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.7.3.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 62. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont: 3 lata	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu (alitretynoina; acytretyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania <i>BACH</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Brak refundacji innych leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja wszystkich leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 24. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal bars]

## 1.7.3.3.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 63. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; acytretyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)										
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami										
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)										
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące										

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



Wykres 25. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



## 1.7.3.3.1.3. Perspektywa społeczna

Tabela 64. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; acytretyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 26. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).



## 1.7.3.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

## 1.7.3.3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 65. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa										
Bez dyskontowania kosztów i wyników										
Horyzont: 3 lata										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego										
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )										
Czas do nawrotu (alitretynoina; acytretyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>										
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										

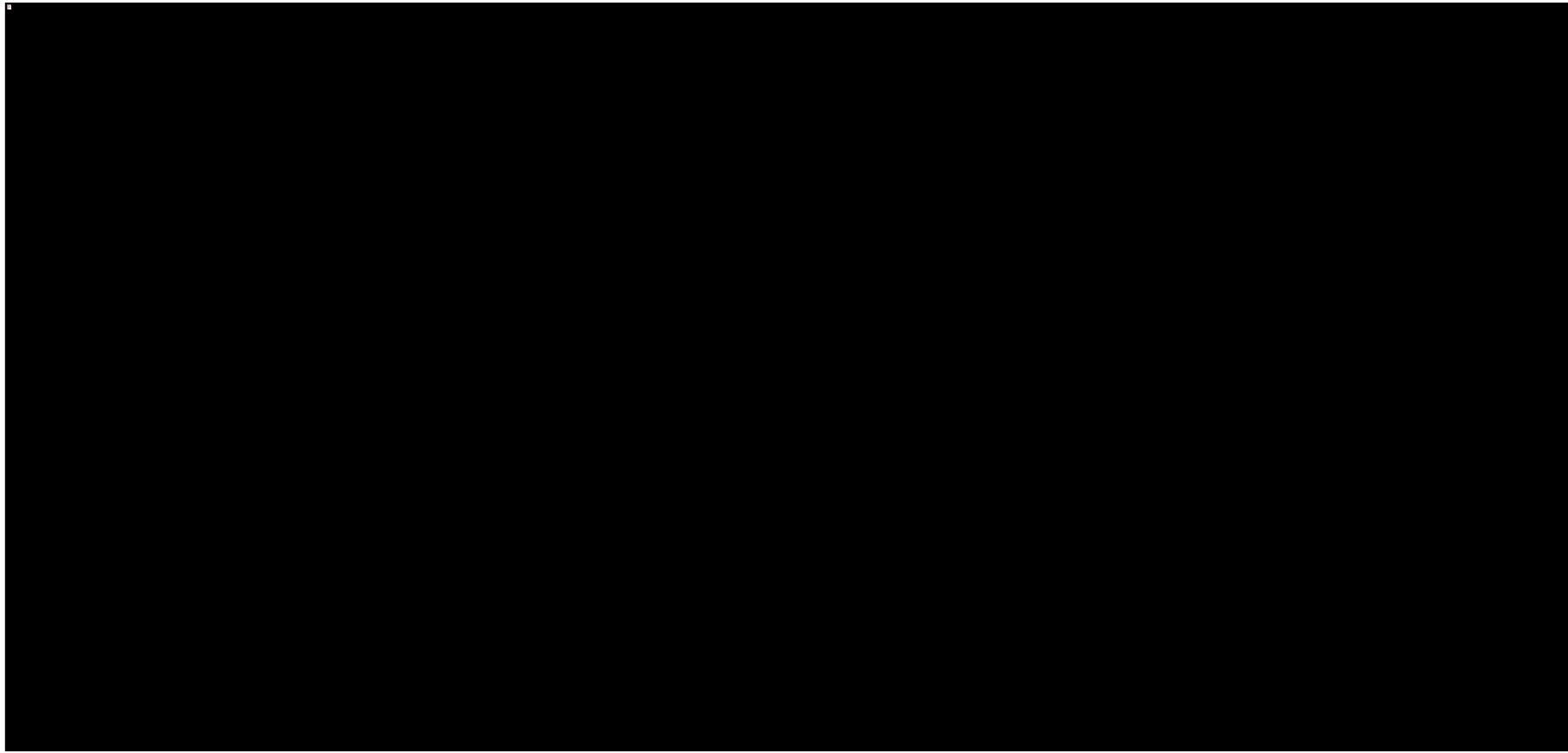
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak refundacji innych leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja wszystkich leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



Wykres 27. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.3.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 66. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
	10 mg	30 mg								
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; acytretyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)										
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami										
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)										
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące										

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 28. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



## 1.7.3.3.2.3. Perspektywa społeczna

Tabela 67. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).

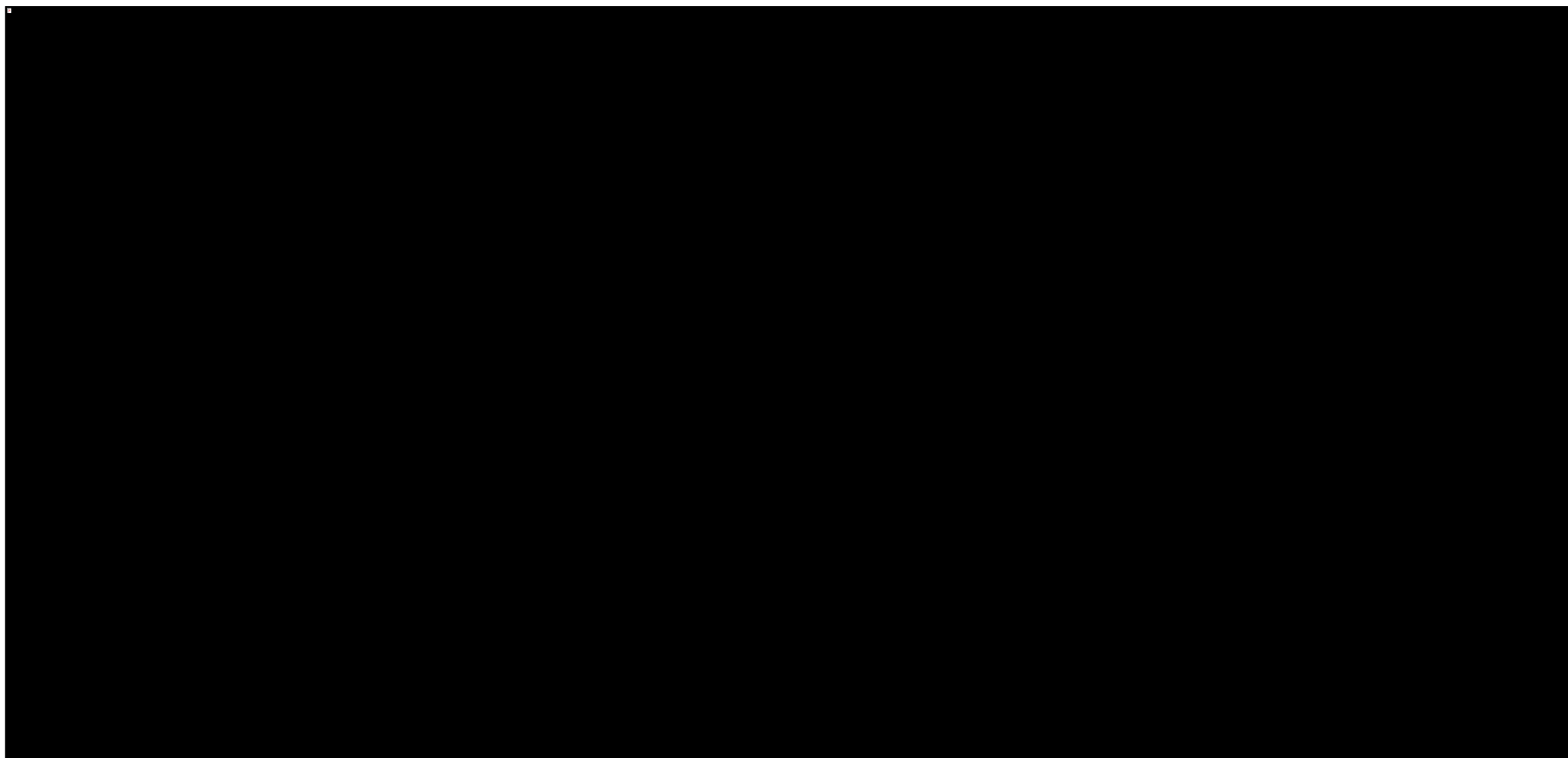
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; acytretyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – acytretyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – acytretyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 29. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).



1.7.3.4.

[Redacted text block]



### Alitretynoina (Toctino) vs azatiopryna

#### 1.7.3.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.7.3.4.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 68. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont: 3 lata	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu (alitretynoina; azatiopryna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu BACH	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Brak refundacji innych leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja wszystkich leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 30. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal bars]

## 1.7.3.4.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 69. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; azatiopryna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 31. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



## 1.7.3.4.1.3. Perspektywa społeczna

Tabela 70. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; azatiopryna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

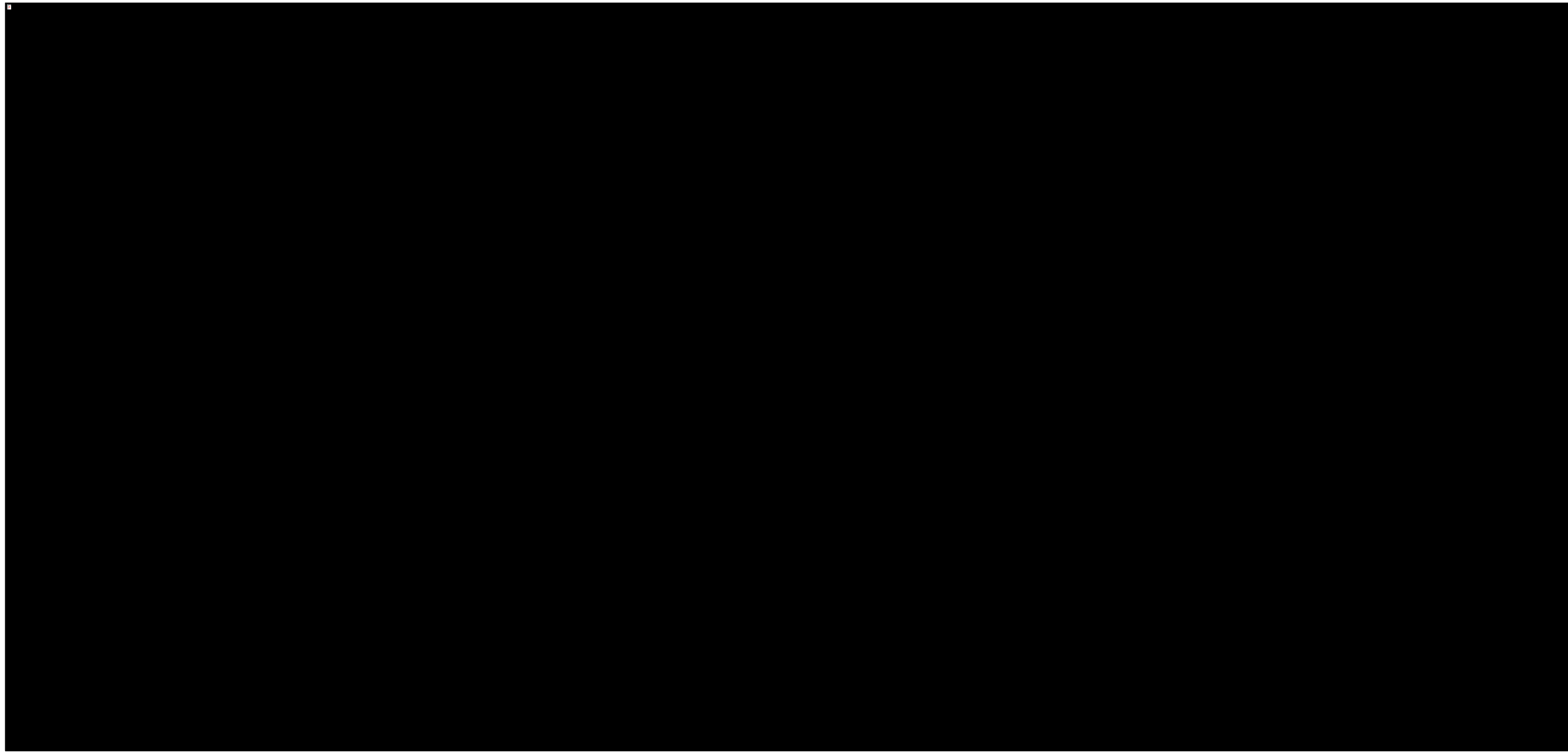


Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
	10 mg	30 mg								
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.4.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

## 1.7.3.4.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 71. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa										1
Bez dyskontowania kosztów i wyników										
Horyzont: 3 lata										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego										
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )										
Czas do nawrotu (alitretynoina; azatiopryna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>										
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
leczenie										
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak refundacji innych leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Refundacja wszystkich leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 33. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.4.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 72. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

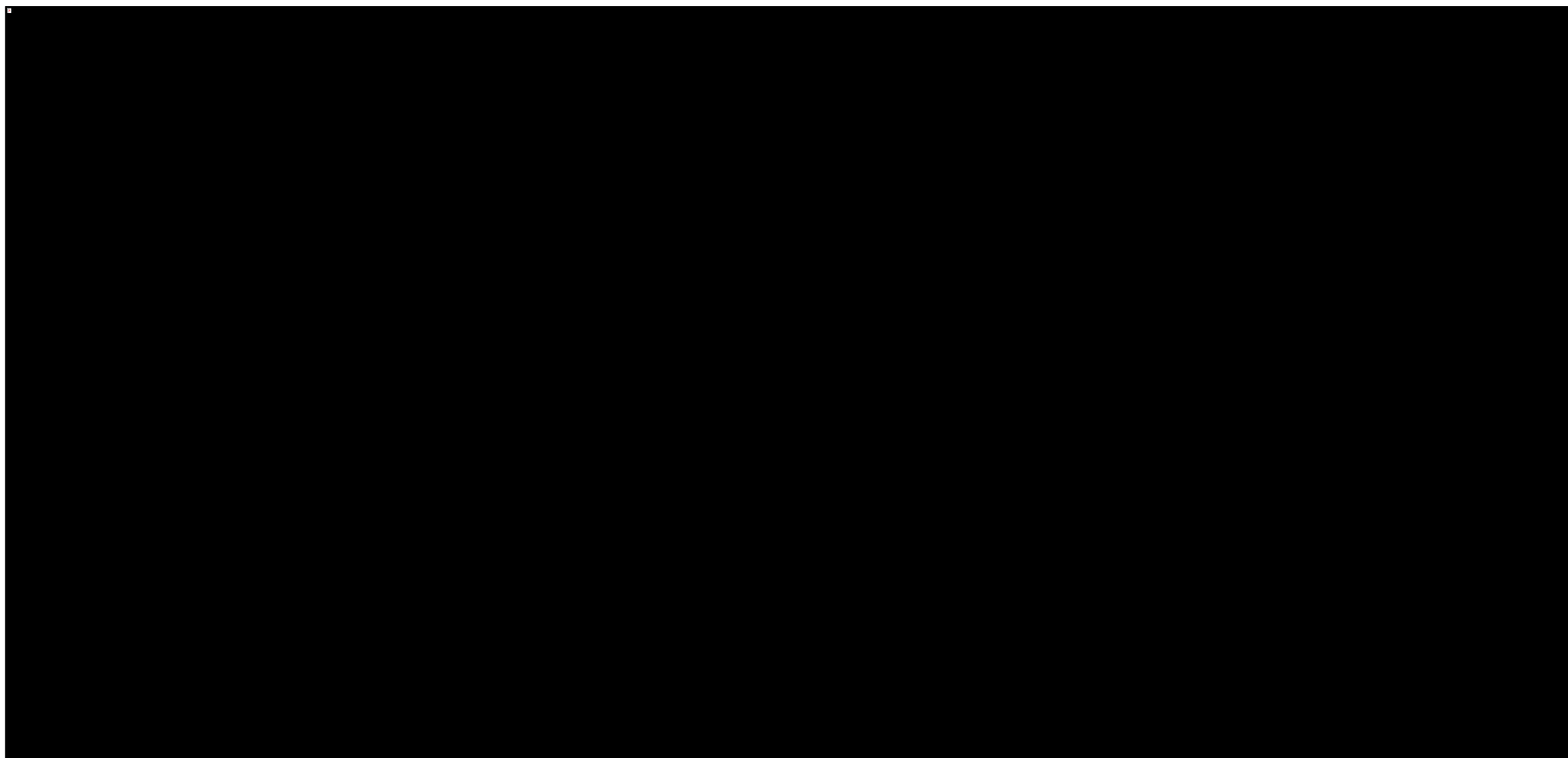
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; azatiopryna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 34. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.4.2.3. Perspektywa społeczna

Tabela 73. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; azatiopryna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – azatiopryna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – azatiopryna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł] *		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal bars]

### 1.7.3.5. Alitretynoina (Toctino) vs cyklosporyna

#### 1.7.3.5.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

##### 1.7.3.5.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 74. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	████	████	████	████	████	████	████	████	████	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Horyzont: 3 lata	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu (alitretynoina; cyklosporyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na po-	████	████	████	████	████	████	████	████	████	██

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
ziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania <i>BACH</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak refundacji innych leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Refundacja wszystkich leków systemowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 36. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.5.1.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

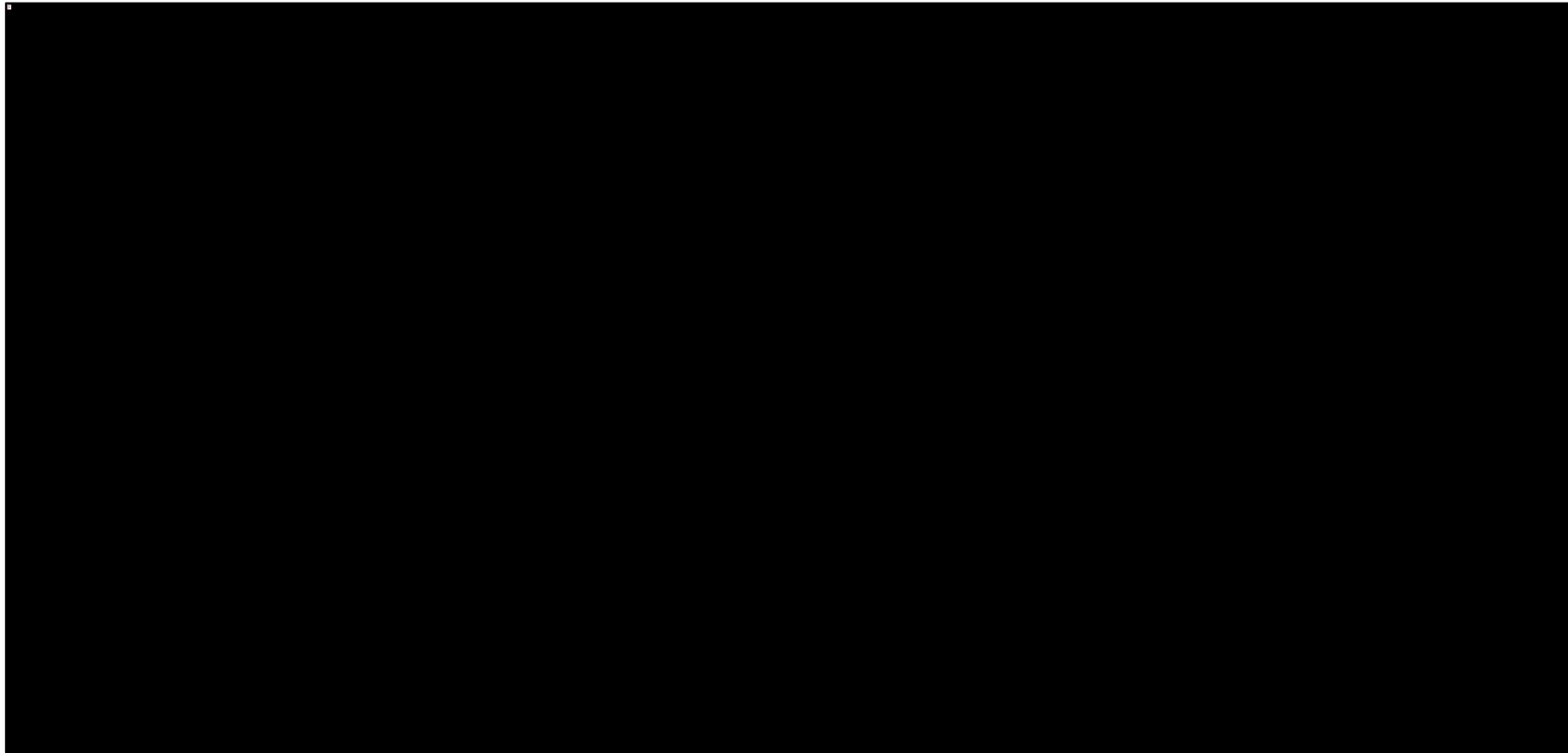
Tabela 75. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont: 3 lata	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Czas do nawrotu (alitretynoina; cyklosporyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 37. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



## 1.7.3.5.1.3. Perspektywa społeczna

Tabela 76. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; cyklosporyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

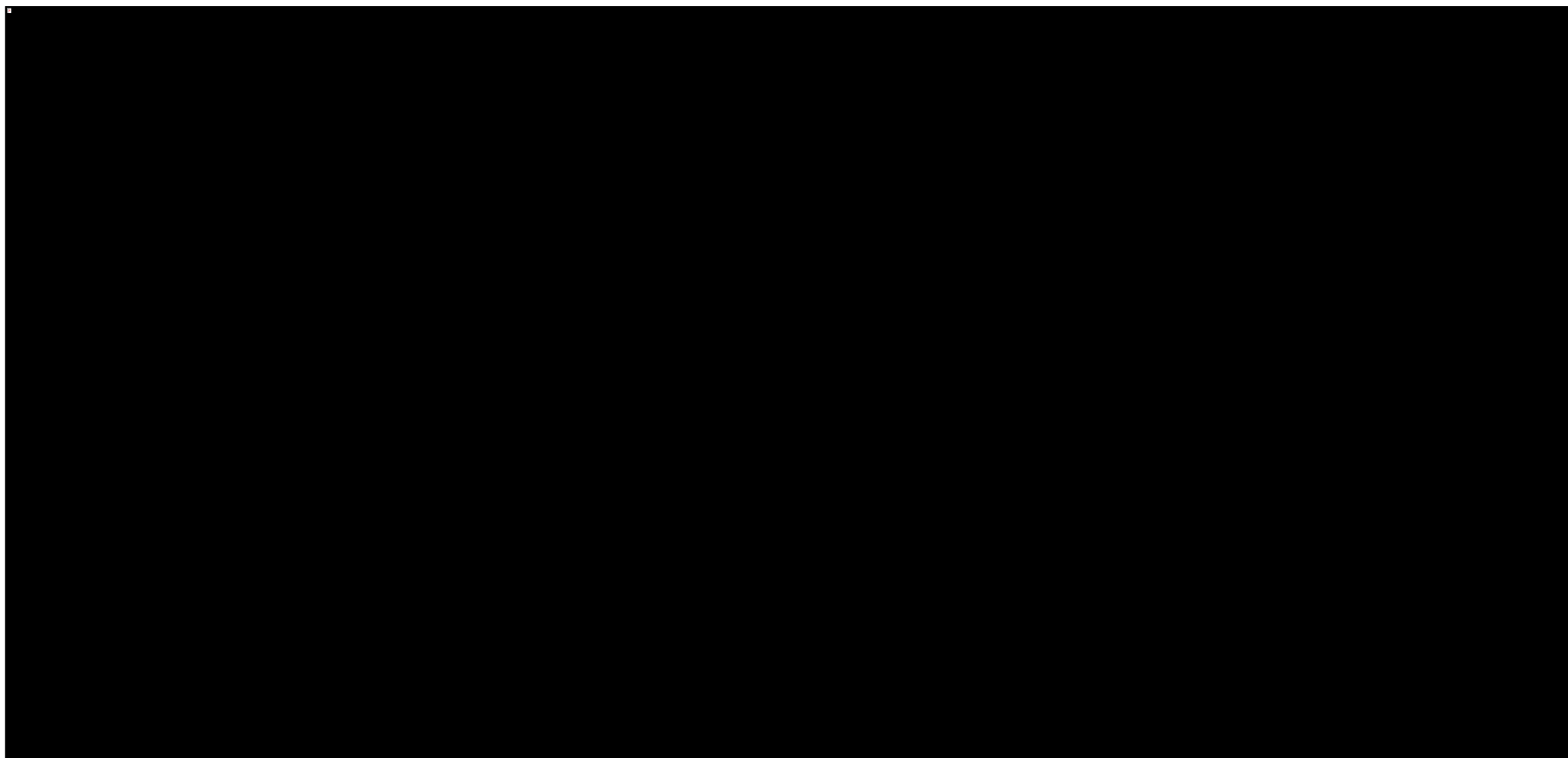
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



Wykres 38. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.5.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

## 1.7.3.5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 77. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa										
Bez dyskontowania kosztów i wyników										
Horyzont: 3 lata										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)										
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)										
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)										
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego										
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )										
Czas do nawrotu (alitretynoina; cyklosporyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>										
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>										
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
leczenie										
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.										
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.										
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny										
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6										
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7										
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy										
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)										
Brak refundacji innych leków systemowych										
Refundacja wszystkich leków systemowych										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 39. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.3.5.2.2. Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Tabela 78. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; cyklosporyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 40. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).





## 1.7.3.5.2.3. Perspektywa społeczna

Tabela 79. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).

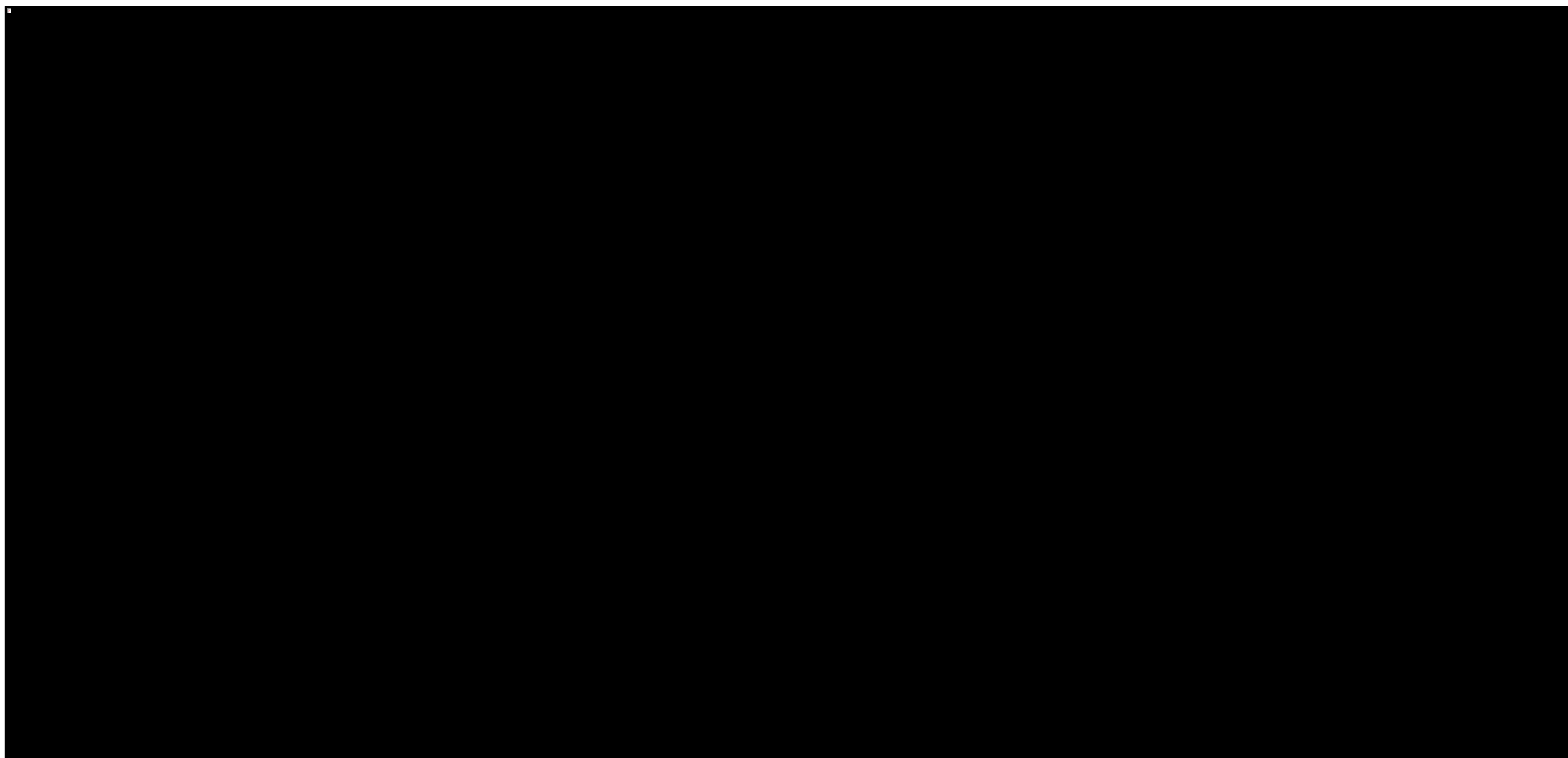
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Bez dyskontowania kosztów i wyników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont: 3 lata	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność alitretynoiny w oparciu o badanie <i>HANDEL</i> (terapia pierwszorazowa)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna skuteczność alitretynoiny (ponowna terapia)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (ponowna terapia) jak podczas leczenia pierwszorazowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych (terapia pierwszorazowa) na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Skuteczność innych terapii systemowych na podstawie opinii ekspertów ( <i>NICE TA177</i> )	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu (alitretynoina; cyklosporyna) w oparciu o badanie <i>HANDEL</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas do nawrotu dla innych terapii systemowych na poziomie placebo w badaniu <i>BACH</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Leczenie pacjentów w stopniu ciężkim do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie pacjentów z całkowitym / prawie całkowitym ustąpieniem zmian do 24 tyg.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Częstości zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych na poziomie alitretynoiny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia alitretynoiną	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny zestaw użyteczności stanów zdrowia – AW7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna utrata użyteczności z powodu bólu głowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty terapii skorygowane o przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (na podst. badania BACH)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stosowanie GKS również w fazie leczenia porównywanymi interwencjami	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywny koszt porady dermatologicznej (33 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Porada dermatologiczna (poza programem) co 3 miesiące	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – Toctino [zł]	Koszty – cyklosporyna [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – Toctino	QALY – cyklosporyna	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa Toctino [zł]		Zmiana ICUR [%]
								10 mg	30 mg	
Koszty pośrednie: brak korekty ze względu na elastyczność pracy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pośrednie: odsetek pracujących na podstawie badania <i>TOCCATA</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Cena zbytu netto za opakowanie Toctino, przy której (po odjęciu proponowanej kwoty zwrotu) koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)

Wykres 41. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

## 1.7.4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

### 1.7.4.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Niepewność oszacowań inkrementalnych kosztów, efektów i wskaźnika ICUR w probabilistycznej analizie kosztów-użyteczności dla porównania alitretynoiny z leczeniem miejscowym (SoC) przedstawiono w tabeli poniżej.

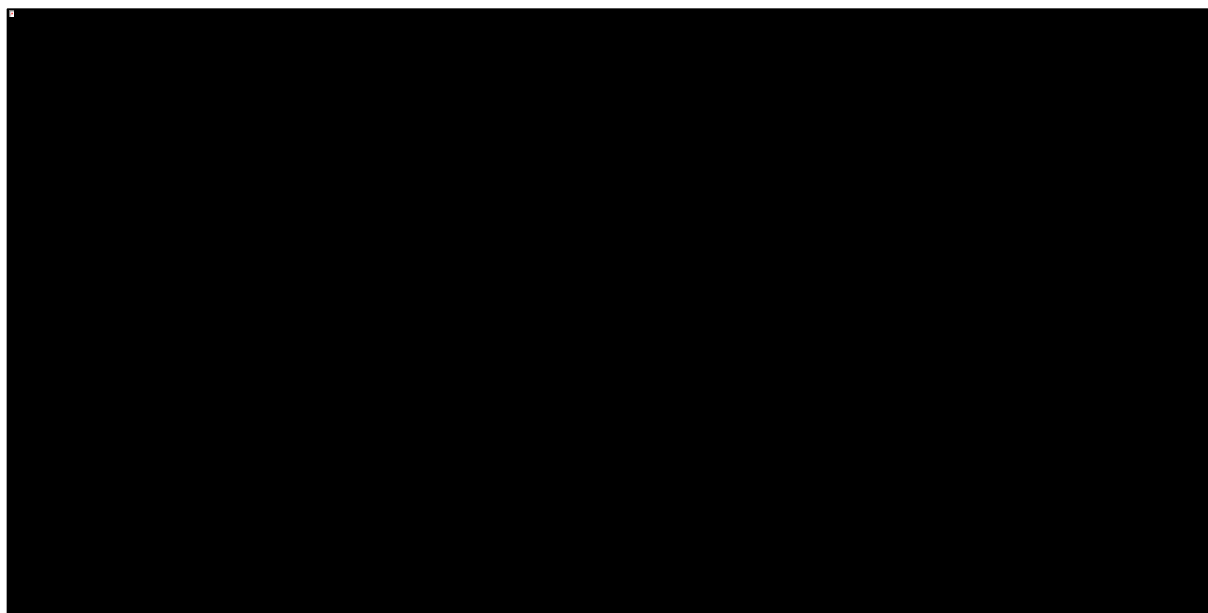
Tabela 80. Wyniki PSA: alitretynoina vs SoC (z uwzględnieniem RSS).

Perspektywa	Składowa kosztu całkowitego [zł]	średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
PPP	Różnica kosztów [zł]	■	■	■
	Różnica efektów [QALY]	■	■	■
	ICUR [zł/QALY]	■	■	■
PPP+P	Różnica kosztów [zł]	■	■	■
	Różnica efektów [QALY]	■	■	■
	ICUR [zł/QALY]	■	■	■
społeczna	Różnica kosztów [zł]	■	■	■
	Różnica efektów [QALY]	■	■	■
	ICUR [zł/QALY]	■	■	■

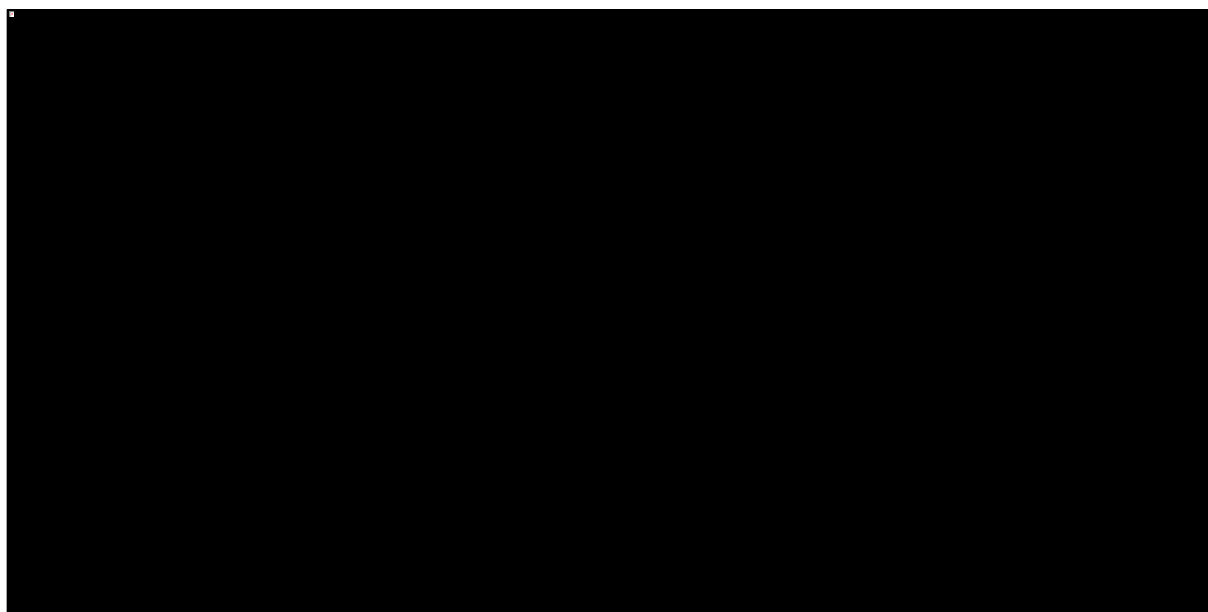
Wyniki analizy probabilistycznej potwierdzają wnioski z analizy podstawowej (zob. Rozdział 1.6.2.1.1.) – Toctino jest strategią kosztowo-efektywną względem leczenia miejscowego z każdej rozważanej perspektywy kosztów, a 95% przedziały ufności (rozumiane jako zakres pomiędzy 2,5 a 97,5 percentylem) mieszczą się w granicach opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Niepewność wyników modelu przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii Toctino względem komparatora jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Poniżej przedstawiono krzywe CEAC dla porównania alitretynoiny z leczeniem miejscowym, kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Wykres 42), perspektywy wspólnej (Wykres 43) i społecznej (Wykres 44).

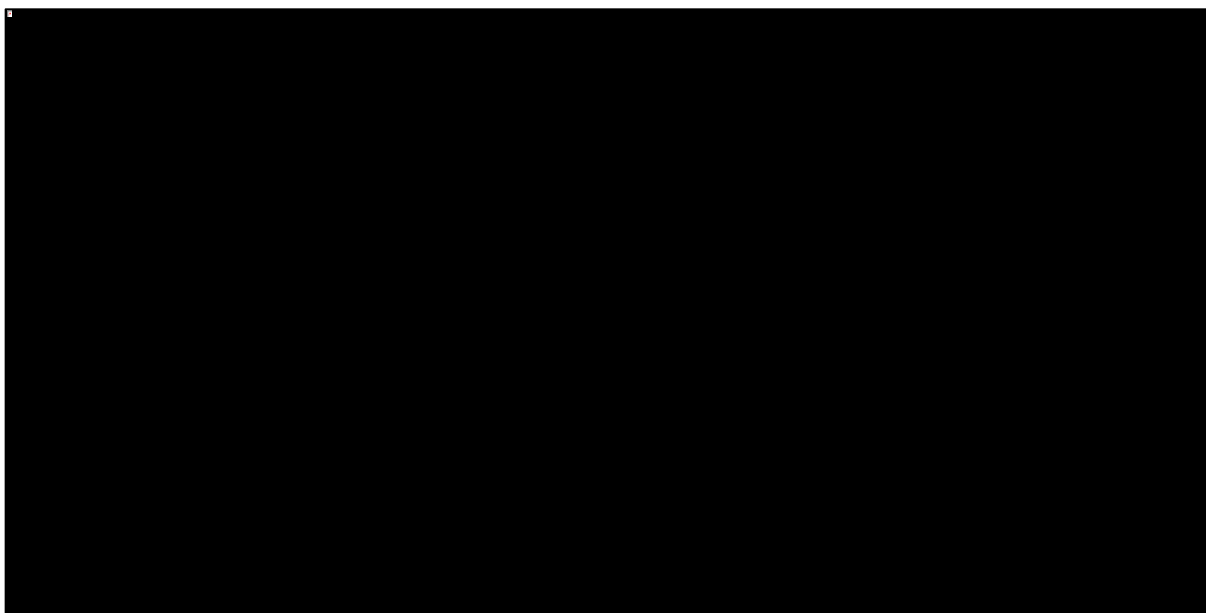
Wykres 42. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP, z uwzględnieniem RSS).



Wykres 43. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP+P, z uwzględnieniem RSS).



Wykres 44. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY), strategia leczenia sCHE z zastosowaniem produktu Toctino jest efektywna kosztowo względem SoC [redacted]

Krzywe akceptowalności dla porównania alitretynoiny z innymi terapiami systemowymi przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.8. ). W poniższej tabeli zestawiono oszacowane w ramach PSA prawdopodobieństwa opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatorów przy zadanej gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie progu kosztowej-efektywności technologii lekových w Polsce (134 514 zł/QALY).

Tabela 81. Wyniki PSA: Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności Toctino przy progu opłacalności = 134 514 zł/QALY (z uwzględnieniem RSS).

Perspektywa	Prawdopodobieństwo opłacalności Toctino przy WTP = 134 514 zł/QALY, porównanie vs:				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PPP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PPP+P	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 1.7.4.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Niepewność oszacowań inkrementalnych kosztów, efektów i wskaźnika ICUR w probabilistycznej analizie kosztów-użyteczności dla porównania alitretynoiny z leczeniem miejscowym (SoC) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Wyniki PSA: alitretynoina vs SoC (bez uwzględnienia RSS).

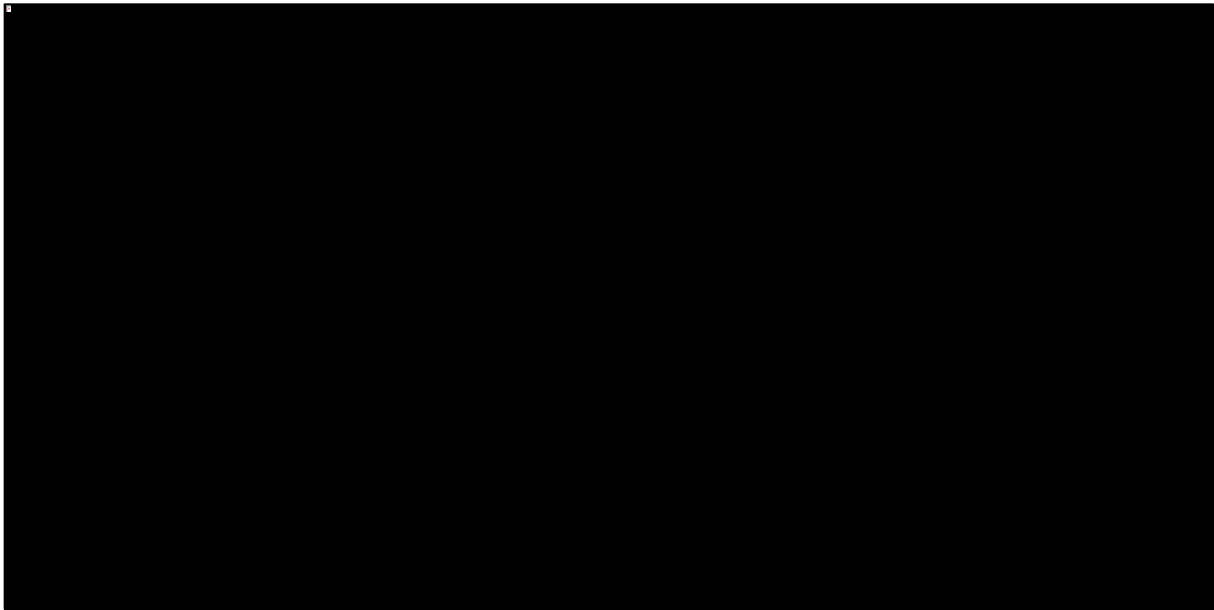
Perspektywa	Składowa kosztu całkowitego [zł]			
PPP	Różnica kosztów [zł]			
	Różnica efektów [QALY]			
	ICUR [zł/QALY]			
PPP+P	Różnica kosztów [zł]			
	Różnica efektów [QALY]			
	ICUR [zł/QALY]			
społeczna	Różnica kosztów [zł]			
	Różnica efektów [QALY]			
	ICUR [zł/QALY]			

Wyniki analizy probabilistycznej potwierdzają wnioski z analizy podstawowej (zob. Rozdział 1.6.2.1.2.) – Toctino jest strategią kosztowo-efektywną względem leczenia miejscowego z każdej rozważanej perspektywy kosztów, a 95% przedziały ufności (rozumiane jako zakres pomiędzy 2,5 a 97,5 percentylem) mieszczą się w granicach opłacalności technologii medycznych w Polsce.

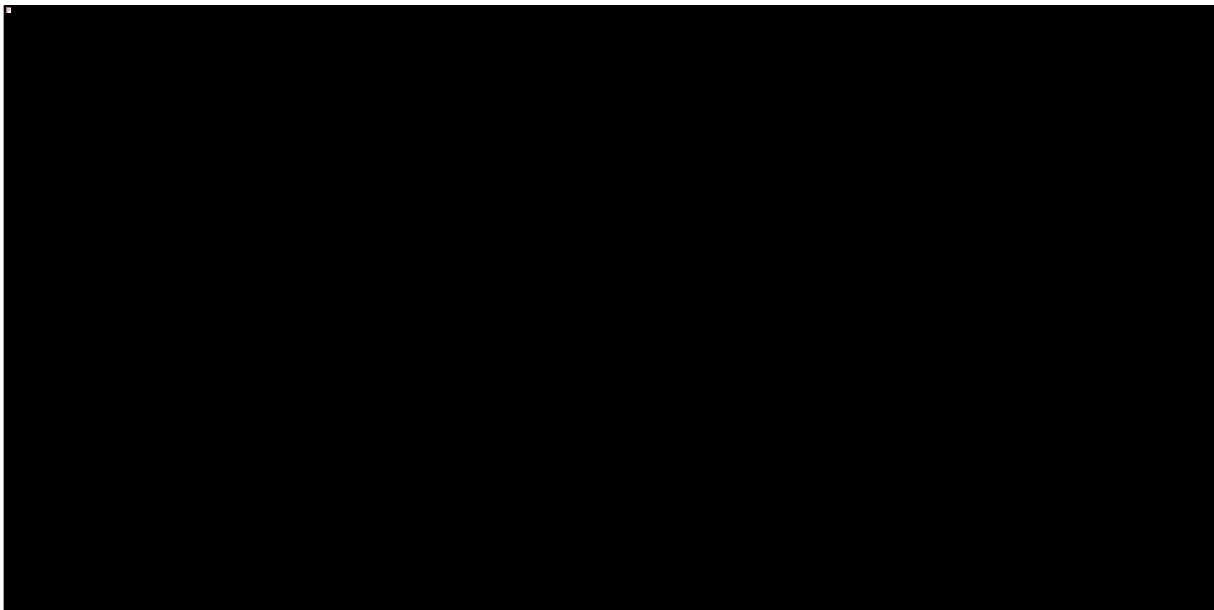
Niepewność wyników modelu przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii Toctino względem komparatora jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Poniżej przedstawiono krzywe CEAC dla porównania alitretynoiny z leczeniem miejscowym, kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Wykres 45), perspektywy wspólnej (Wykres 46) i społecznej (Wykres 47).



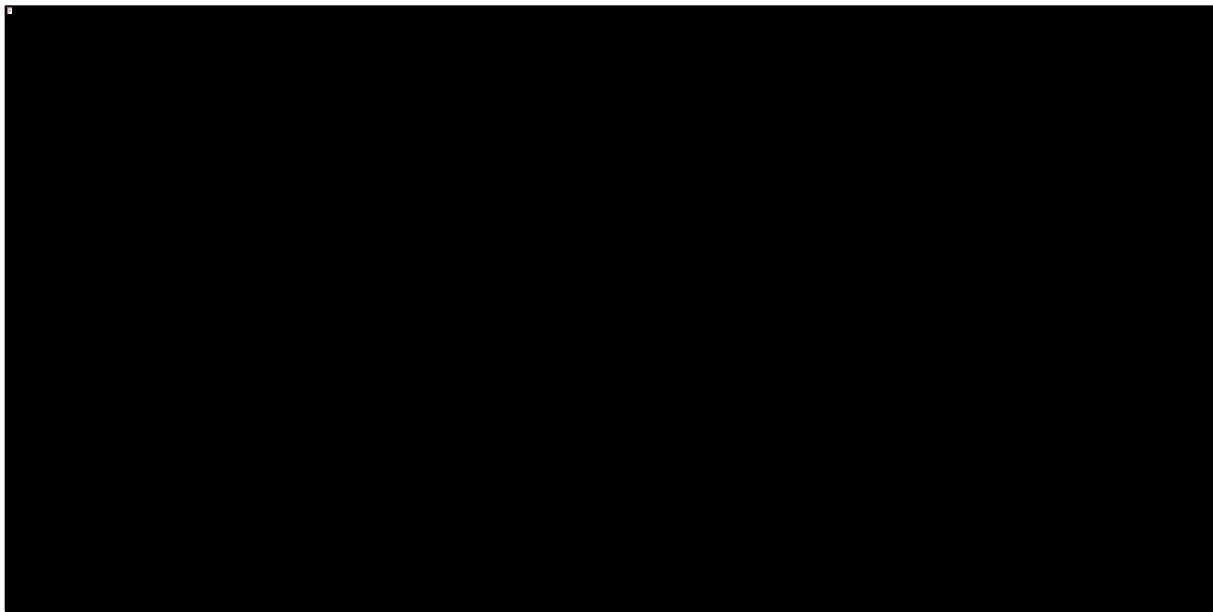
Wykres 45. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP, bez uwzględnienia RSS).



Wykres 46. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP+P, bez uwzględnienia RSS).



Wykres 47. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY), strategia leczenia sCHE z zastosowaniem produktu [redacted]

Krzywe akceptowalności dla porównania alitretynoiny z innymi terapiami systemowymi przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.8. ). W poniższej tabeli zestawiono oszacowane w ramach PSA prawdopodobieństwa opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatorów przy zadanej gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie progu kosztowej-efektywności technologii lekowych w Polsce (134 514 zł/QALY).

Tabela 83. Wyniki PSA: Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności Toctino przy progu opłacalności = 134 514 zł/QALY (bez uwzględnienia RSS).

Perspektywa	Prawdopodobieństwo opłacalności Toctino przy WTP = 134 514 zł/QALY, porównanie vs:				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PPP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PPP+P	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



## 1.8. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

Zgodnie z w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków, jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (*Ustawa 2011*).

Analiza kliniczna produktu Toctino® nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości alitretynoiny nad innymi refundowanymi terapiami stosowanymi w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk. Jednocześnie, zakresy wskazań objętych refundacją oraz wskazania rejestracyjne technologii opcjonalnych nie odnoszą się wprost do wyprysku rąk, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna i acytretyna) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej. Biorąc pod uwagę, że żadna spośród alternatywnych technologii medycznych nie jest refundowana ściśle we wnioskowanym wskazaniu („ciężki przewlekły wyprysk rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego”), a zapisy art. 13 ust. 3 odnoszą się do porównania z technologiami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu, nie ma możliwości wyznaczenia urzędowej ceny zbytu netto produktu Toctino w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W związku z powyższym w analizie odstąpiono od przedstawienia oszacowań współczynników CUR oraz cen progowych względem innych terapii systemowych.

## 1.9. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania alitretynoiny (produkt leczniczy Toctino) w warunkach polskich, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego”. Toctino jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym do ogólnoustrojowej terapii ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk (sCHE) opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. W związku z brakiem refundowanych opcji terapeutycznych we wskazaniu ściśle zgodnym z kryteriami włączenia do programu, jak również brakiem wiarygodnych dowodów skuteczności klinicznej innych terapii systemowych wskazywanych w wytycznych praktyki klinicznej jako potencjalne technologie alternatywne, podstawowym komparatorem dla alitretynoiny uwzględnionym w analizie ekonomicznej było leczenie wyłącznie miejscowe, obejmujące stosowanie emolientów. Na chwilę obecną alitretynoina jest jedyną strategią leczenia ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk o udowodnionej, w ramach wiarygodnych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, skuteczności klinicznej. Inne terapie opcjonalne – fotochemioterapia (PUVA) oraz terapia systemowa acytretyną, azatiopryną lub cyklosporyną, uwzględniono jako dodatkowe komparatory w odpowiedzi na pismo AOTMiT odn. niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją względem wymagań minimalnych (MZ 02/04/2012).

W analizie podstawowej wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Toctino jest strategią kosztowo-efektywną przy obowiązującym w Polsce progu opłacalności technologii medycznych (134 514 zł/QALY), zarówno względem leczenia wyłącznie miejscowego (odpowiednik placebo w badaniach RCT).

Biorąc pod uwagę brak badań *head-to-head* oraz niską jakość dowodów klinicznych dla opcjonalnych terapii systemowych, jak również niejasny status refundacyjny w rozważanym wskazaniu sCHE, porównanie alitretynoiny z acytretyną, azatiopryną, cyklosporyną i PUVA należy traktować z ostrożnością. W analizie podstawowej skuteczność wszystkich terapii systemowych przyjęto na tym samym poziomie, w oparciu o wyniki małego, jednoramiennego badania, oceniającego skuteczność kliniczną acytretyny w leczeniu sCHE (Tan 2015). Wykorzystane badanie, pomimo ograniczeń wynikających z niewielkiej liczebności próby (n=9), uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych, gdyż jako jedyne spośród odnalezionych badań klinicznych dla komparatorów oceniało skuteczność przy pomocy punktu końcowego zgodnego z badaniami dla alitretynoiny (ocena wg skali PGA); podobnie, schemat leczenia 12-24 tygodniowego oraz populacja badania (sCHE) były zbliżone do badania BACH, co za-

pewniało lepszą porównywalność wyników dla poszczególnych interwencji. W ramach analizy wrażliwości testowano jednak szeroki zakres założeń związanych ze skutecznością innych terapii, włącznie z założeniem skuteczności na poziomie placebo oraz oszacowania ekspertów przyjęte na potrzeby analizy ekonomicznej alitretynoiny ocenianej przez NICE. W każdym z wariantów potwierdzono podstawowy wniosek o kosztowej efektywności alitretynoiny, bez względu na przyjętą perspektywę kosztów.

Przeprowadzona analiza wrażliwości: jednokierunkowa i probabilistyczna potwierdziły stabilność wyników i wniosków uzyskanych w analizie podstawowej – w każdym wariantcie AW z uwzględnieniem RSS dla produktu Toctino, terapia z zastosowaniem Toctino pozostawała opłacalna względem leczenia miejscowego, zarówno z perspektywy płatnika, perspektywy wspólnej jak i perspektywy społecznej. Największy wzrost współczynnika ICUR zaobserwowano w wariantach minimalnej skuteczności ponownego leczenia alitretynoiną oraz przy założeniu wyższej użyteczności w stanie oporności na leczenie. Znaczący wpływ parametru skuteczności ponownej terapii nie jest zaskakujący, gdyż wyniki zdrowotny w modelu generowany jest w dużej mierze przez efekt kolejnych powtórzeń terapii u pacjentów z nawrotem po poprzedniej odpowiedzi, a niepewność oszacowania skuteczności reterapii była stosunkowo duża, gdyż oszacowanie to opierało się na wynikach dla niewielkiej (n=49) grupy pacjentów.

Założenie w ramach AW wyższej użyteczności w stanie oporności na leczenie było uzasadnione faktem, że pacjenci nieskutecznie leczeni mogli znajdować się – przynajmniej w pierwszych tygodniach po zakończeniu leczenia – w mniej zaawansowanych stadiach nasilenia choroby (umiarkowany / lekki), a zgodnie z podstawowym założeniem modelu, użyteczność w stanie oporności na leczenie była równa użyteczności dla stopnia ciężkiego. Przyjęcie użyteczności w ww. stanie na poziomie średniej z użyteczności w stopniu lekkim, umiarkowanym i ciężkim prowadziło do wzrostu współczynnika ICUR o ok. 75%, jednak bez przekroczenia obowiązującego w Polsce progu opłacalności.

Mocną stroną analizy jest wykorzystanie – jako głównego źródła danych – dużego, kontrolowanego placebo badania rejestracyjnego III fazy (*BACH*). Badanie *BACH* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, a możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem w badaniu pacjentów z ośrodków polskich (n=66; *CSR BAP00089*). Schemat leczenia alitretynoiną w badaniu *BACH* był generalnie zgodny z projektem programu lekowego (za wyjątkiem leczenia 24-tygodniowego w badaniu *BACH* u chorych z odpowiedzią). Biorąc pod uwagę, że odsetki odpowiedzi na leczenie alitretynoiną w dużych badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej były porównywalne lub wyższe niż w badaniu *BACH*, należy oczekiwać że wyniki zdrowotne

uzyskiwane w warunkach programu lekowego będą co najmniej tak wysokie jak oszacowane w modelu.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 1.10.

Celem porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, wykonano przegląd badań ekonomicznych dotyczących zastosowania Toctino w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (zob. Rozdział 1.5. ). W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne opisane w 5 publikacjach oraz 3 analizy odnalezione na stronach krajowych agencji HTA, stanowiące podstawę do wydania lokalnych rekomendacji odnośnie zasadności finansowania alitretynoiny. Dominującą techniką analityczną w odnalezionych badaniach była analiza kosztów-efektywności. Symulację kosztów i wyników leczenia przeprowadzono w zróżnicowanych horyzontach czasowych, od 1 roku do 22,4 lat w pracy *Blank 2010*. Wszystkie odnalezione analizy zostały wykonane z perspektywy płatnika publicznego, dodatkowo w jednym badaniu (*Vicente 2012*) wyniki przedstawiono również z perspektywy społecznej. Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili chorzy na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie miejscowe sterydami. Komparatorami wobec alitretynoiny stanowiło leczenie wyłącznie miejscowe (*Blank 2010, Nam 2017, Paulden 2010, Rodgers 2010*), cyklosporyna (*Paulden 2010, Rodgers 2010, Vicente 2012*), leczenie PUVA i azatiopryna (*Paulden 2010, Rodgers 2010*). We wszystkich zidentyfikowanych badaniach terapia alitretynoiną stosowana w leczeniu chorych na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie sterydami była kosztowo efektywna. W większości analiz nie przedstawiono dodatkowego efektu zdrowotnego alitretynoiny – jedynie w publikacji *Blank 2010* i raporcie *SMC 2009* podano, że inkrementalny efekt Toctino wynosił 0,2 QALY, co jest wartością nieco niższą od uzyskanej w niniejszej analizie (0,3 QALY).

## 1.10. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w poniższych punktach:

- Dane dotyczące czasu do nawrotu oraz skuteczności ponownej terapii alitretynoiną pochodzą z badania rejestracyjnego *BACH* (oraz jego dodatkowego etapu; *Bissonnette 2010*), w którym kryterium włączenia do reterapii był nawrót definiowany jako wzrost zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) do co najmniej 75% wartości sprzed leczenia, a nie – jak w projekcie programu lekowego – jako nawrót ciężkiego wyprysku wg

oceny PGE. Kryteria stwierdzenia nawrotu w projekcie programu (nawrót ciężkiego CHE) są bardziej restrykcyjne niż przyjęte w modelu – ok. 30% pacjentów w badaniu *BACH* nie osiągnęło jeszcze stadium ciężkiego PGA w momencie stwierdzenia nawrotu – przez co średni czas do nawrotu wg kryteriów programu może być istotnie dłuższy niż przyjęty w oparciu o badanie *BACH* (24 tygodnie). Założony w analizie czas do nawrotu po odpowiedzi na leczenie Toctino należy uznać za wysoce konserwatywny. Z drugiej strony należy zauważyć, że skuteczność ponownej terapii u pacjentów z nawrotem ciężkiego wyprysku może być nieco niższa niż w badaniu *Bissonnette 2010*, gdyż jak wcześniej zaznaczono, ok. 30% ponownie leczonych pacjentów miało umiarkowany stopień nasilenia choroby.

- W strukturze modelu ekonomicznego uwzględniono skuteczność wyłącznie jednego schematu leczenia (z możliwymi powtórzeniami cyklu terapii u pacjentów z nawrotem po wcześniejszej odpowiedzi); pacjenci po nieskutecznym leczeniu przechodzą do stanu oporności na leczenie, w którym przebywają do końca horyzontu czasowego mając naliczane stałe koszty i użyteczność. Założenie to można uznać za upraszczające, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci ci mogliby otrzymywać dalsze linie aktywnego leczenia systemowego.
- Podstawowe użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone przy pomocy mapowania kwestionariusza DLQI na EQ-5D. Podejście to jest obarczone niepewnością, jednak w świetle braku innych oszacowań użyteczności dla stanów zgodnych z modelem ekonomicznym, wykorzystane źródło danych uznano za najbardziej wiarygodne. Alternatywne zestawy użyteczności testowano szeroko w ramach analizy wrażliwości, uzyskując wnioski spójne z analizą podstawową.
- Ograniczeniem analizy dodatkowej dla porównania z innymi terapiami systemowymi jest brak wiarygodnych dowodów skuteczności komparatorów w populacji docelowej (sCHE), w szczególności brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności względem alitretynoiny. W analizie podstawowej skuteczność wszystkich terapii systemowych przyjęto na tym samym poziomie, w oparciu o wyniki małego, jednoramiennego badania, oceniającego skuteczność kliniczną acytretyny w leczeniu sCHE (*Tan 2015*).



### 1.11. Wnioski końcowe

Zastosowanie alitretynoiny w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk opornego na leczenie miejscowe jest strategią kosztowo-efektywną, zarówno względem standardowego leczenia miejscowego (SoC) jak i opcjonalnych strategii terapii systemowej (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA), niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino. Zastąpienie dotychczas stosowanych opcji terapeutycznych przez alitretynoinę prowadzi do dodatkowego efektu zdrowotnego, wynikającego ze redukcji nasilenia ciężkości choroby – w szczególności wydłużenia okresu pozostawania w remisji – i w konsekwencji poprawy jakości życia chorych.

## 2. Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Augustin 2016 (badanie FUGETTA)** Augustin M., Thači D., Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Dec;14(12):1261-1270.
- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A, Baran W, Szepietowski J. Leczenie przewlekłego wyprysku rąk. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26(2):84-91.
- Bissonnette 2010** Bissonnette R., Worm M., Gerlach B., Guenther L., Cambazard F., Ruzicka T., Maares J., Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol.* 2010 Feb 1;162(2):420-6.
- Blank 2010** Blank PR, Blank AA, Szucs TD. Cost-effectiveness of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema - a long-term analysis from a Swiss perspective. *BMC Dermatol* 2010; 10
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Alitretinoin (Toctino – Basilea Medical Ltd.). October 24, 2011.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/alitretinoin-6>  
Data ostatniego dostępu: 2 październik 2016 r.
- ChPL Acitren** Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren.  
Dostępne online pod adresem: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Acitren\\_kaps\\_tw\\_25.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Acitren_kaps_tw_25.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- ChPL Equoral** Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Equoral\\_kap\\_ela\\_25\\_50\\_100.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- ChPL Oxsoralen** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxsoralen.  
Dostępne online pod adresem: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- ChPL Toctino** Charakterystyka Produktu Leczniczego Toctino z dnia 17 lipca 2017 roku.
- Cortesi 2011** Cortesi P.A. Scalone L. De Pità O. Angelini G. Cristaudo A. Girolomoni G. Gola M. Ayala F. Cannavo S.P. Satta R. Gallo R. Lisi P. Peserico A. Pigatto P. Mantovani L.G. Belisari A. Giannetti A. Association between EQ-5d and dermatology life quality index (DLQI) in patients with chronic hand eczema. *Value in Health* (2011) 14:7 (A507).
- Cortesi 2014** Cortesi PA, Scalone L, Belisari A, Bonamonte D, Cannavò SP, Cristaudo A, De Pità O, Gallo R, Giannetti A, Gola M, Pigatto PD, Mantovani LG. Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids. *Contact Derm.* 2014;70(3):158-168. doi:10.1111/cod.12130.
- CSR BAP00089** Clinical Study Report – Efficacy and Safety of Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Dermatitis (Protocol BAP00089) / Report BAP00997 / 25 July 2007  
Dostępne online pod adresem: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/117321/60924/gsk-117321-clinical-study-report-redact.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- DGL 20/10/2017** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-lipiec 2017 r.

- DiBenedetti 2015** Di Benedetto D, Baranowski E. Assessing patient and physician experiences with severe chronic hand eczema. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2015) 72:5 SUPPL. 1 (AB77).
- Diepgen 2012 (badanie TOCCATA)** Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the *TOCCATA* open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3):251-255
- Diepgen 2012a (badanie TOCCATA)** Diepgen TL, Kuessner D. Sickness absences due to chronic hand eczema (CHE) in patients treated with oral alitretinoin under daily practice conditions: results of the *TOCCATA* observational study comprising 522 workers. *Value In Health* 15 (2012): A1-A256; PSS17.
- EY 2013** Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. EY, Warszawa 2013.  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport\\_Metodyka\\_pomiaru\\_kosztow\\_posrednich\\_17.09/\\$FILE/Raport\\_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich\\_17.09.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- Fowler 2014 (badanie HANDEL)** Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(10):1198-1204
- Freemantle 2009** Freemantle N., Aldridge R., Stanley G. PSS37 quality of life in chronic hand eczema as measured by the dermatology life quality index. *Value in Health*, October 2009, Volume 12, Issue 7, Page A459.
- Gola 2013** Gola M, D'Erme AM, Milanesi N, Marmugi L. Effects of alitretinoin on quality of life of patients having chronic hand eczema: an observational study. *Dermatitis*. 2013 Jul-Aug;24(4):166-9.
- Granlund 1996** Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(5):371-376.
- GUS 31/10/2017** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015.  
Dostępne online pod adresem:  
<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-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>  
Data ostatniego dostępu: 31 październik 2017 rok
- HTA Consulting 2014** Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. *Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje*. HTA Consulting, raport zlecony przez INFARMA. Warszawa – grudzień 2014.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport\\_Koszty\\_posrednie\\_w\\_ocenieniu\\_tehnologii\\_medycznych\\_01.pdf](https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenieniu_tehnologii_medycznych_01.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- Küster 2017** Küster D, Haufe E, Rethberg C, Bauer A, Seidler A, Schmitt J. Health utilities for controlled and uncontrolled chronic hand eczema in healthcare employees. *Contact Derm*. August 2017. doi:10.1111/cod.12863.
- Lindberg 2013** Lindberg M, Bingefors K, Meding B, Berg M. Hand eczema and health-related quality of life; a comparison of EQ-5D and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in relation to the Hand Eczema Extent Score (HEES). *Contact Dermatitis*. 2013 Sep;69(3):138-43.

- Moberg 2009** Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2009 Aug;161(2):397-403.
- MRPiPS 2017** Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej Departament Rynku Pracy. Rynek pracy w Polsce w 2016 roku. Warszawa dnia 20.03.2017 r.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://psz.praca.gov.pl/documents/10828/4536564/Rynek%20pracy%20w%20Polsce%20w%202016%20roku.pdf/9bf26f07-d4ef-4111-ab49-dcf51c0fc834?t=1490616084879>  
Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 rok
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 25/10/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)
- Nam 2017** Nam J, Cho E. The cost-effectiveness of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema in the healthcare system of South Korea. *Value Health* 2017; 20(5):A158
- NFZ 62/2017/DSOZ** Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 98/2017/DSOZ** Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu ZDROWIA z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NICE TA177** National Institute for Health and Clinical Excellence. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. Technology appraisal guidance (TA177). Published: 26 August 2009.  
Basilea Medical submission:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta177/documents/eczema-chronic-alitretinoin-basilea-medical-submission2>  
Evidence Review Group report:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta177/documents/eczema-chronic-alitretinoin-evidence-review-group-report2>  
Data ostatniego dostępu: 2 październik 2017 r.
- Oosterhaven 2017** Oosterhaven JAF, Politiek K, Schuttelaar M-LA. Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema - results from daily practice. *Contact Derm.* 2017;76(5):304-307. doi:10.1111/cod.12691.
- Paulden 2010** Paulden M, Rodgers M, Griffin S, Slack R, Duffy S, Ingram JR, Woolacott N, Sculpher M. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. *Health Technol Assess* 2010; 14 Suppl 1:39-46
- Pigatto 2012** Pigatto P, Scalone L, Cortesi P.A, Girolomoni G, Ayala F, Satta R, Borroni G, Lisi P, Peserico A, Mantovani L.G. Association between EQ-5D and DLQI in chronic hand eczema patients. *Contact Dermatitis* (2012) 66 SUPPL. 2 (59).
- Politiek 2016** Politiek K, Christoffers WA, Coenraads P-J, Schuttelaar M-LA. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther.* 2016;29(5):364-371. doi:10.1111/dth.12362.
- Rodgers 2010** Rodgers M, Griffin S, Paulden M, Slack R, Duffy S, Ingram JR, Woolacott N, Sculpher M. Alitretinoin for severe chronic hand eczema: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(5):351-362

- Ruzicka 2004** Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arch Dermatol 2004; 140(12):1453-1459
- Ruzicka 2008 (badanie BACH)** Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The British journal of dermatology 2008; 158(4):808-817
- Schmith 2015** Schmith GD, Singh R, Gomeni R, Graff O, Hamedani AG, Troughton JS, Learned SM. Use of Longitudinal Dose-Response Modeling to Support the Efficacy and Tolerability of Alitretinoin in Severe Refractory Chronic Hand Eczema (CHE). CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(4):255-262. doi:10.1002/psp4.24.
- SMC 2009** Scottish Medicines Consortium Advice No. (538/09). Alitretinoin 10mg, 30mg capsules (Toctino).  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/538\\_09\\_alitretinoin\\_10mg\\_30mg\\_capsules\\_\\_Toctino\\_/538\\_09\\_alitretinoin\\_\\_Toctino\\_](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/538_09_alitretinoin_10mg_30mg_capsules__Toctino_/538_09_alitretinoin__Toctino_)  
Data ostatniego dostępu: 2 październik 2016 r.
- Tan 2015** Tan J, Maari C, Nigen S, Bolduc C, Bissonnette R. Open-label exploratory study of acitretin for the treatment of severe chronic hand dermatitis. J Dermatolog Treat. 2015;26(4):373-375. doi:10.3109/09546634.2014.952608.
- Thaçi 2016 (badanie PASSION)** Thaci D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. J Dermatolog Treat 2016:1-7
- [Redacted]** [Redacted]
- [Redacted]** [Redacted]
- [Redacted]** [Redacted]
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Vicente 2012** Vicente C, Lynde C, Poulin Y, Sabapathy S, Boisjoly L, Piwko C. Cost-effectiveness of TOCTINO® (Alitretinoin) versus cyclosporine in adult patients with severe chronic hand eczema unresponsive to potent topical corticosteroids. J Popul ther Clin Pharmacol 2012; 19(2):e130
- Wolska 2012** Wolska H, Jeziorkowska R. Miejscowa fotochemoterapia w przewlekłym wyprysku rąk. Przegl Dermatol 2012; 99: 674–680.
- Woolacott 2016** Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, Misso K, Light K, Chalmers R, Sculpher M, Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technol Assess. 2006;10(46):1-233, i-iv.
- Xu 2010** Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQoL (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Qual Life Res. 2011;20(4):601-608. doi:10.1007/s11136-010-9783-5.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

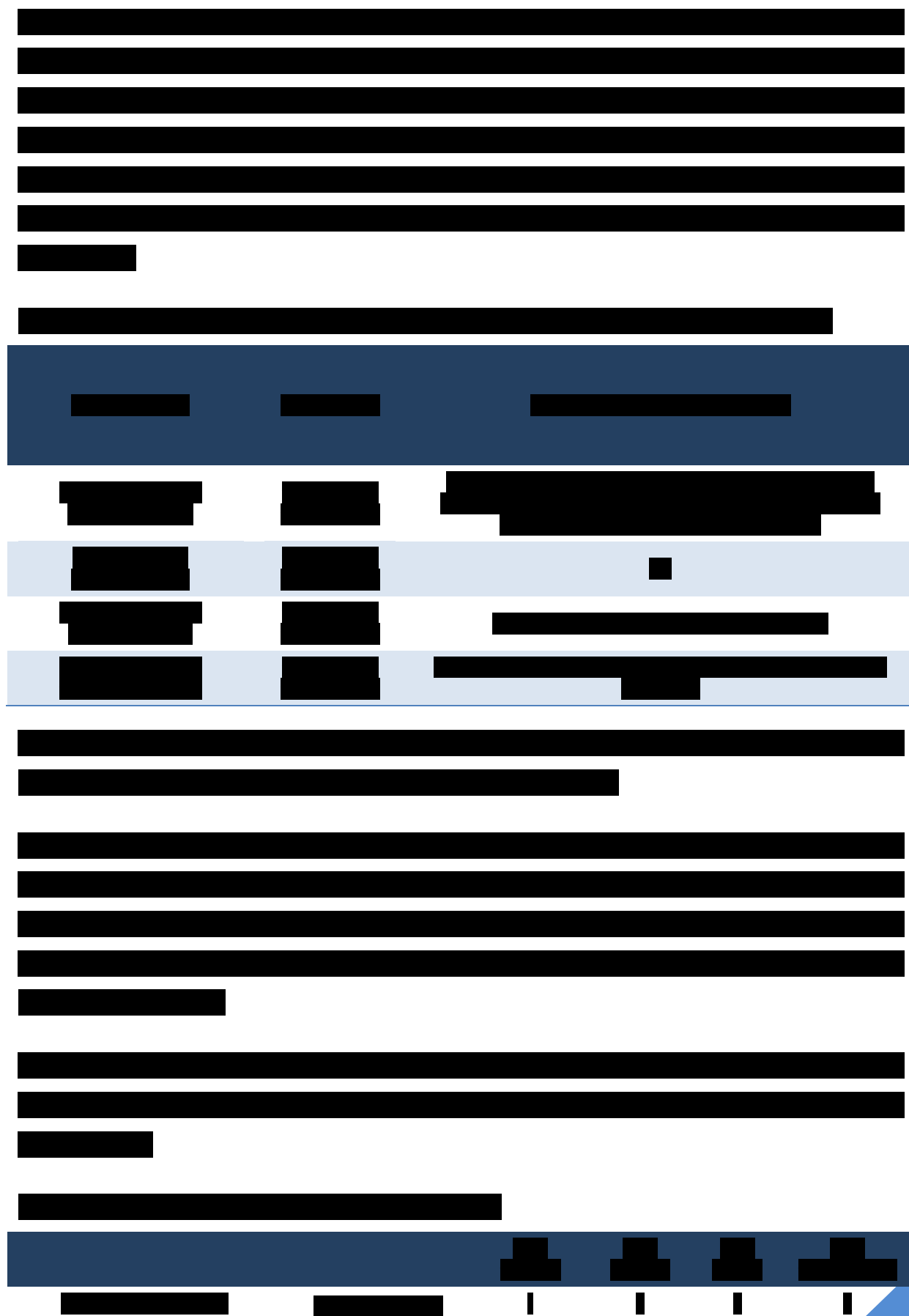
Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.6.
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.7.
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.5.
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.6.1.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.6.1.1.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.6.1.2.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.6.2.
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
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.6.3.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4.8.
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4.
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Załączono arkusz kalkulacyjny programu Microsoft Office Excel
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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały: 1.6.1.1.1. , 1.6.1.2. , 1.6.2.1.1. , 1.6.3. , 1.7.
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały: 1.6.1.1.2. , 1.6.1.2. , 1.6.2.1.2. , 1.6.3. , 1.7.
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy, gdyż żadna spośród alternatywnych technologii medycznych nie jest refundowana

Kryterium	Miejsce w dokumencie
	<p>ściśle we wnioskowanym wskazaniu („ciężki przewlekły wyprysk rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego”); zob. także Rozdział 1.3.3. W związku z powyższym nie ma możliwości wyznaczenia urzędowej ceny zbytu netto produktu Toctino w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>
<p>1) 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;</p>	j.w.
<p>2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p>	j.w.
<p>3) 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.</p>	j.w.
<p>7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 1.4.4. ; Rozdział 1.6.
<p>8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.</p>	Rozdział 3.4.
<p>9. Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<p>1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;</p>	Rozdział 1.7.1.
<p>2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;</p>	Rozdział 1.7.1.
<p>3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</p>	Rozdział 1.7.3.
<p>10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<p>1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</p>	Rozdział 1.6. , Rozdział 1.7.



Kryterium	Miejsce w dokumencie
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.6. , Rozdział 1.7.
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.4.4. ; Rozdział 1.6. , Rozdział 1.7.
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.5. ;Rozdział 3.4.

### 3.2. Wyniki badania ankietowego



		1		2		3		4	
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									



**3.3. Projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”**

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

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





### 3.4. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeglądu użyteczności przyjęto w pierwszej kolejności strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (Strategia (1a); AOTMIIT 2016). Przewagą takiego podejścia jest standaryzacja wykorzystywanych narzędzi oraz prostota i powtarzalność pomiaru. W tym celu zaprojektowano strategię wyszukiwania, ukierunkowaną na identyfikację danych dotyczących użyteczności związanej z wypryskiem rąk, uzyskanych przede wszystkim przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Dla kompletności opracowania oraz mając na uwadze niewielką ilość danych użyteczności opartych na metodach pośrednich, w ramach przeglądu przedstawiono także odnalezione wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy pomocy innych metod pomiaru (bezpośrednich, VAS) oraz mapowania kwestionariuszy. Wyszukiwanie pierwotnych i wtórnych badań użyteczności przeprowadzono w bazach informacji medycznych MEDLINE (poprzez bazę Pubmed) i EMBASE. Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Wyprysk rąk	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności Przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia	Inne niż określone w kryteriach włączenia, w szczególności nie włączano publikacji analiz ekonomicznych cytujących pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne
Metoda pomiaru użyteczności	Pośrednie: preferowana EQ-5D, w dalszej kolejności HUI-3, SF-6D oraz inne metody pomiaru, w tym mapowanie kwestionariuszy specyficznych chorobowo lub generycznych kwestionariuszy jakości życia do generycznych miar użyteczności	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Poszukiwane stany zdrowotne	Preferowany podział na stany zdrowotne określone w modelu (remisja choroby (całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych); łagodna; umiarkowana; ciężka postać choroby; choroba oporna na leczenie); dodatkowo uwzględniano użyteczności w innych stanach zdrowotnych (w tym CHE ogółem)	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Język publikacji	Dowolny	Bez ograniczeń
Forma publikacji	Pełny tekst Abstrakt konferencyjny	Bez ograniczeń

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach Pubmed oraz EMBASE zawierała słowa kluczowe związane z użytecznością oraz określające jednostkę chorobową. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

*Tabela 85. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (MEDLINE poprzez Pubmed) – wyszukiwanie badań pierwotnych.*

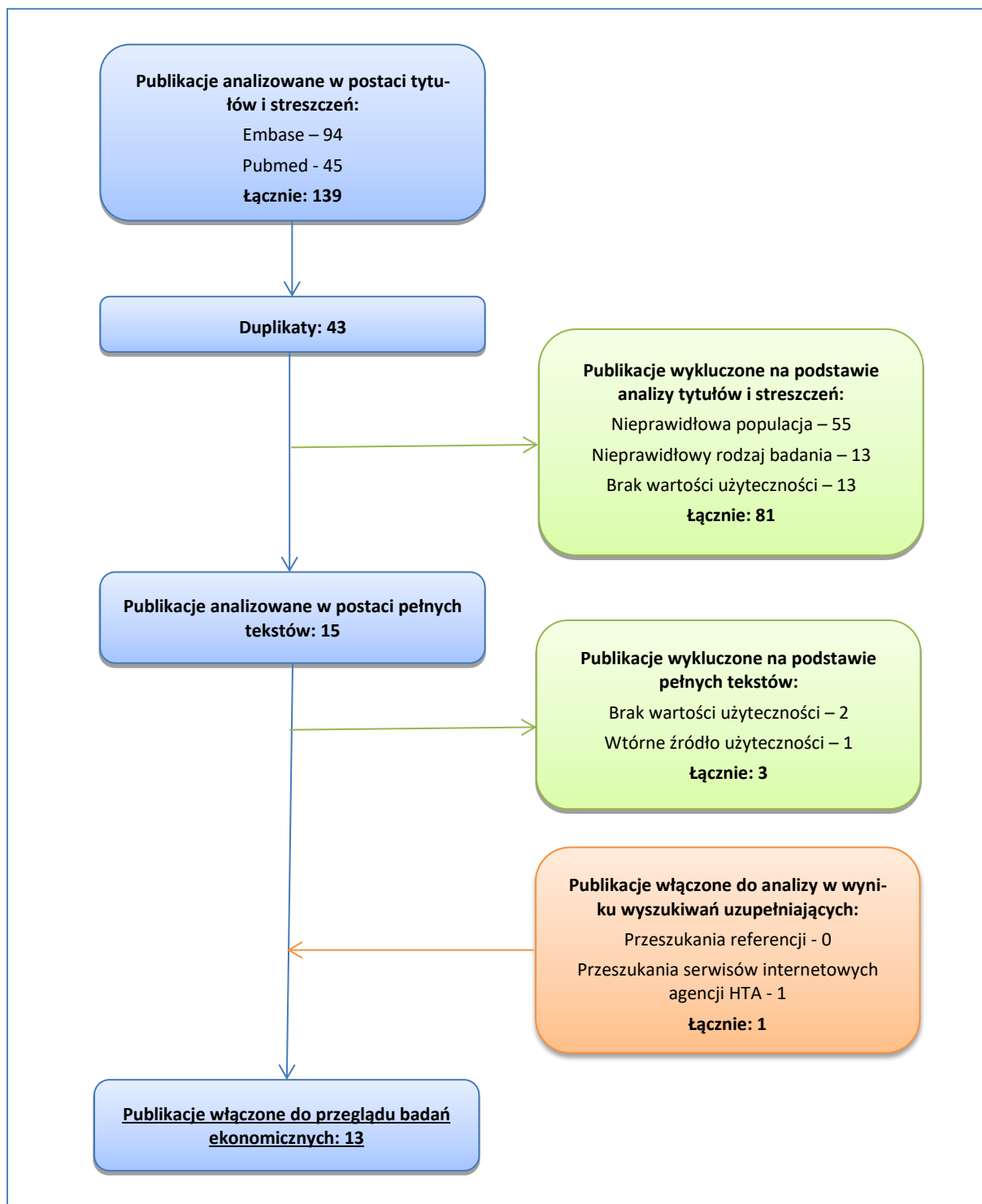
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	"hand eczema"[tiab] OR "hand dermatitis"[tiab] OR CHE[tiab]	4 454
2	utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "Health Utilities Index"[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "QALY"[tiab] OR "QALYs"[tiab] OR "quality adjusted life-years"[tiab]	220 624
3	#1 AND #2	45
Data przeszukania bazy danych: 18 wrzesień 2017 r.		

*Tabela 86. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (EMBASE) – wyszukiwanie badań pierwotnych.*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'hand eczema':ab,ti OR 'hand dermatitis':ab,ti OR CHE:ab,ti	8 643
2	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR disutilities:ab,ti OR 'health status':ab,ti OR 'health preference':ab,ti OR 'preference based measure':ab,ti OR 'preference based measures':ab,ti OR eq5d:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'health utilities index':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'hui3':ab,ti OR 'hui-3':ab,ti OR 'huiiii':ab,ti OR 'hui-iii':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti OR 'short-form six-dimension':ab,ti OR 'qaly':ab,ti OR 'qalys':ab,ti OR 'quality adjusted life-years':ab,ti	295 889
3	#1 AND #2	94
Data przeszukania bazy danych: 18 wrzesień 2017 r.		

W wyniku zastosowania przedstawionej strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **139 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **15 publikacji**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 48. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.



Do analizy użyteczności stanów zdrowia **włączono ogółem 9 badań użyteczności** spełniających przyjęte kryteria włączenia, **opisanych w 13 publikacjach**: *Blank 2010, Cortesi 2014* (opisane także w abstraktach *Pigatto 2012 i Cortesi 2011*), *DiBenedetti 2015, Gola 2013, Küster 2017, Lindberg 2013, Moberg 2009, NICE TA177* (analiza HTA dla produktu Toctino oceniana przez NICE, opisana także w *Rodgers 2010 i Paulden 2010*) i *Thaçi 2016*.

## Wyniki przeglądu systematycznego

Zestawienie metodyki pierwotnych badań użyteczności włączonych do przeglądu zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej (zob. *Tabela 87*).

*Tabela 87. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka.*

Badanie	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
<i>Blank 2010</i>	Chorzy na ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową (populacja, w której zastosowano kwestionariusz specyficzny dla choroby – DLQI (n=162; <i>Freemantle 2009</i> ); Algorytm mapujący pochodzi z populacji chorych z ciężką łuszczycą ( <i>Woolacott 2006</i> )	-	EQ-5D (mapowanie kwestionariusza specyficznego dla choroby (DLQI) do miary użyteczności (EQ-5D) z użyciem algorytmu mapującego uzyskanego w populacji chorych na łuszczycę ( <i>Woolacott 2006</i> ))	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych Łagodny/umiarkowany CHE Ciężki CHE
<i>Cortesi 2014 (+ Pigatto 2012 i Cortesi 2011)</i>	Chorzy na ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową (n=104)	Włochy	EQ-5D (index i VAS); Dodatkowo: model regresji między DLQI i EQ-5D	Ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową (ogółem oraz zależnie od DLQI)
<i>DiBenedetti 2015</i>	Chorzy na ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową (n = 163)	Stany Zjednoczone	EQ-5D (index i VAS)	Ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową
<i>Gola 2013</i>	Chorzy na ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową (n = 15), w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg	Włochy	EQ-VAS	Ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową, wyjściowo oraz po 1 i 3 miesiącach leczenia alitretynoiną 30 mg
<i>Küster 2017</i>	Chorzy na przewlekły wyprysk rąk (n=32); Zdrowi pracownicy służby zdrowia (n = 126)	Niemcy	EQ-5D TTO VAS	Aktualny stan zdrowia (EQ-5D) Stany oceniane metodami TTO / VAS: Niekontrolowany (ciężki) CHE Kontrolowany (łagodny) CHE
<i>Lindberg 2013</i>	Chorzy na wyprysk dłoni (n=93)	Szwecja	EQ-5D (index i VAS)	Aktualny stan zdrowia
<i>Moberg 2009</i>	Populacja ogólna Sztokholmu w wieku produkcyjnym (18-64 r.ż. (n=27 994) z wyszczególnieniem populacji z deklarowanym wypryskiem rąk (n=2 571)	Szwecja	EQ-5D	Wyprysk rąk
<i>NICE TA177 (+ Rodgers 2010 i Paulden 2010)</i>	Chorzy na ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową (populacja, w której zastosowano kwestionariusz specyficzny dla choroby – DLQI (n=162;	-	EQ-5D (mapowanie kwestionariusza specyficznego dla choroby (DLQI) do miary użyteczności (EQ-5D) z	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych; Remisja zmian chorobowych ( <i>remission</i> );

Badanie	Populacja badana	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Oceniane stany zdrowotne
	<i>Freemantle 2009</i> ); algorytm mapujący pochodzi z populacji chorych z ciężką łuszczycą ( <i>Woolacott 2006</i> )		użyciem algorytmu mapującego uzyskanego w populacji chorych na łuszczycę ( <i>Woolacott 2006</i> )	Łagodny CHE; Umiarkowany CHE; Ciężki CHE; CHE oporny na leczenie ( <i>refractory</i> )
<i>Thaçi 2016</i>	Chorzy na ciężki CHE leczeni alitretynoiną, uczestniczący w wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym w Niemczech (badanie <i>PASSION</i> ; n=631)	Niemcy	EQ-5D (index i VAS)	Wyniki ogółem oraz dodatkowo w podziale na stany: Całkowite ustąpienie zmian chorobowych; Prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych; Łagodny CHE; Umiarkowany CHE; Ciężki CHE Wyjściowo oraz 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tygodniach badania.

Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z CHE, pochodzących z badań włączonych do przeglądu systematycznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Średnia użyteczność
	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych		0,913 *
<i>Blank 2010</i>	Łagodny/umiarkowany CHE	EQ-5D (mapowanie z DLQI)	0,761 *
	Ciężki CHE		0,625 *
<i>Cortesi 2014 (+ Pigatto 2012 i Cortesi 2011)</i>	Ciężki CHE oporny na standardową terapię miejscową	EQ-VAS #  EQ-5D (index)	Średnia w badanej populacji: 0,604 (zakres 0-1)  Średnia w badanej populacji: 0,50 (zakres 0,24-1,00) Funkcja regresji między DLQI a EQ-5D: Model 1: EQ-5D = 0,784 – 0,025 × DLQI Model 2: EQ-5D = 1,010 – 0,020 × DLQI – 0,020 × mTLSS
<i>DiBenedetti 2015</i>	Ciężki CHE	EQ-VAS #  EQ-5D (index)	0,742  0,80

Badanie	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Średnia użyteczność
Gola 2013	Ciężki CHE ( <i>baseline</i> )	EQ-VAS #	0,42 (SD 0,25)
	CHE, 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia alitretynoiną 30 mg		0,64 (SD 0,21)
	CHE, 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia alitretynoiną 30 mg		0,69 (SD 0,22)
Küster 2017	CHE (aktualny stan zdrowia)	EQ-5D	Chorzy na CHE: średnia: 0,91 (SD 0,12) mediana: 0,89 (zakres 0,89-1)
	Niekontrolowany (ciężki) CHE	TTO	Chorzy na CHE: średnia: 0,77 (SD 0,20) mediana: 0,82 Pracownicy służby zdrowia: średnia: 0,75 (SD 0,19) mediana: 0,77
	Kontrolowany (łagodny) CHE		Chorzy na CHE: średnia: 0,91 (SD 0,13) mediana: 0,98 Pracownicy służby zdrowia: średnia: 0,92 (SD 0,12) mediana: 0,97
	Niekontrolowany (ciężki) CHE	VAS	Chorzy na CHE: średnia: 0,52 mediana: 0,51 Pracownicy służby zdrowia: średnia: 0,47 mediana: 0,44
	Kontrolowany (łagodny) CHE		Chorzy na CHE: średnia: 0,82 mediana: 0,86 Pracownicy służby zdrowia: średnia: 0,84 mediana: 0,86
	Lindberg 2013	Wyprysk dłoni	EQ-VAS #
EQ-5D			0,74 (SD 0,29)
Moberg 2009	Wyprysk dłoni	EQ-VAS #	0,75674 (95% CI: 0,74905; 0,76443)
		EQ-5D	0,779 (95% CI: 0,769; 0,789)
NICE TA177 (+ Rodgers 2010 i Paulden 2010)	Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	EQ-5D (mapowanie z DLQI)	0,913
	Remisja zmian chorobowych		0,913
	Łagodny CHE		0,809
	Umiarkowany CHE		0,713

Badanie	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Średnia użyteczność
Thaçi 2016	Ciężki CHE		0,582
	CHE oporny na leczenie		0,582
	Ciężki CHE, wyjściowo		0,536 (SD 0,2355)
	CHE, po 4 tyg. leczenia		0,645 **
	CHE, po 8 tyg. leczenia		0,705 **
	CHE, po 12 tyg. leczenia	EQ-VAS #	0,756 (SD 0,2093)
	CHE, po 16 tyg. leczenia		0,783 **
	CHE, po 20 tyg. leczenia		0,801 **
	CHE, po 24 tyg. leczenia		0,808 (SD 0,1923)
	Całkowite ustąpienie zmian chorobowych		0,912 ^
	Prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych		0,835 ^
	Łagodny CHE	EQ-VAS #	0,752 ^
	Umiarkowany CHE		0,609 ^
	Ciężki CHE		0,487 ^
	Ciężki CHE, wyjściowo		0,76 (SD 0,252)
	CHE, po 4 tyg. leczenia		0,87 (SD 0,173)
	CHE, po 8 tyg. leczenia		0,89 **
	CHE, po 12 tyg. leczenia	EQ-5D	0,93 (SD 0,120)
	CHE, po 16 tyg. leczenia		0,94 **
	CHE, po 20 tyg. leczenia		0,94 **
	CHE, po 24 tyg. leczenia		0,94 (SD 0,118)

\* obliczone przy użyciu liniowej funkcji mapującej: EQ-5D = 0,956 – 0,0248 × DLQI (Woolacott 2006), przy czym DLQI dla poszczególnych stanów (1,74 - całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych, 7,86 – łagodny/umiarkowany CHE i 15,08 – ciężki CHE) zaczerpnięto z badania Freemantle 2009

\*\* wartości odczytane z publikowanego wykresu (Thaçi 2016, Figure 2(A), pp: 581)

# wartości przedstawione na skali użyteczności, jako EQ-VAS/100

^ obliczone jako średnia z użyteczności w 0, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tyg., odczytanych z publikowanego wykresu (Thaçi 2016, Figure 2(B), pp: 581)

Omówienie procesu wyboru użyteczności do analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.4.7.7.2.

### 3.5. Skuteczność leczenia alitretynoiną i placebo – dane szczegółowe z badań RCT

Tabela 89. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (terapia pierwszorazowa - badanie BACH).

Tydzień leczenia	Ciężki		Umiarkowany		Łagodny		Całkowite / prawie całkowite ustąpienie		Brak danych
	n	% *	n	% *	n	% *	n	% *	
<b>Alitretynoina 30 mg</b>									
0	409	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0
4	159	39,4%	151	37,4%	65	16,1%	29	7,2%	5
8	87	21,4%	140	34,5%	83	20,4%	96	23,6%	3
12	82	20,1%	116	28,5%	95	23,3%	114	28,0%	2
16	70	17,2%	100	24,6%	99	24,3%	138	33,9%	2
20	69	17,0%	94	23,1%	78	19,2%	166	40,8%	2
24	66	16,2%	88	21,6%	59	14,5%	195	47,8%	1
<b>Placebo</b>									
0	205	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0
4	118	58,7%	68	33,8%	11	5,5%	4	2,0%	4
8	91	44,6%	76	37,3%	30	14,7%	7	3,4%	1
12	81	39,7%	68	33,3%	46	22,5%	9	4,4%	1
16	73	35,8%	71	34,8%	41	20,1%	19	9,3%	1
20	71	34,8%	61	29,9%	50	24,5%	22	10,8%	1
24	68	33,3%	62	30,4%	40	19,6%	34	16,7%	1

\* w celu zagwarantowania że prawdopodobieństwa przejść do stanów będą sumować się do jedności, odsetki obliczono spośród pacjentów z przeprowadzoną oceną wg PGA w danym punkcie czasowym, tj. z pominięciem pacjentów z brakującymi danymi; przykładowo, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (całkowite/prawie całkowite ustąpienie zmian) po 24 tygodniach wynosi 47,8% ( $=195/(195+66+88+59)$ ); dla porównania, w publikacjach z badania BACH odsetek ten przedstawiano jako 47,7%, gdyż obliczano go w odniesieniu do populacji ITT



Tabela 90. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (ponowna terapia - badanie Bissonnette 2010).

Tydzień leczenia	Ciężki		Umiarkowany		Łagodny		Całkowite / prawie całkowite ustąpienie		Brak danych
	n	% *	n	% *	n	% *	n	% *	
<b>Alitretynoina 30 mg</b>									
0	34	69,4%	15	30,6%	0	0,0%	0	0,0%	0
4	5	10,6%	16	34,0%	17	36,2%	9	19,1%	2
8	1	2,1%	9	18,8%	15	31,3%	23	47,9%	1
12	2	4,1%	3	6,1%	23	46,9%	21	42,9%	0
16	2	4,1%	3	6,1%	9	18,4%	35	71,4%	0
20	2	4,1%	5	10,2%	8	16,3%	34	69,4%	0
24	4	8,2%	2	4,1%	4	8,2%	39	79,6%	0
<b>Placebo</b>									
0	10	76,9%	3	23,1%	0	0,0%	0	0,0%	0
4	2	15,4%	8	61,5%	1	7,7%	2	15,4%	0
8	1	7,7%	6	46,2%	6	46,2%	0	0,0%	0
12	0	0,0%	4	30,8%	7	53,8%	2	15,4%	0
16	0	0,0%	4	30,8%	5	38,5%	4	30,8%	0
20	0	0,0%	3	23,1%	4	30,8%	6	46,2%	0
24	0	0,0%	4	30,8%	0	0,0%	9	69,2%	0

\* w celu zagwarantowania, że prawdopodobieństwa przejść do stanów będą sumować się do jedności, odsetki obliczono spośród pacjentów z przeprowadzoną oceną wg PGA w danym punkcie czasowym, tj. z pominięciem pacjentów z brakującymi danymi

### 3.6. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg i SoC w badaniach RCT

Tabela 91. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg i SoC w badaniach RCT.

Zdarzenie niepożądane	alitretynoina 30 mg			placebo		
	n	N	%	n	N	%
<b>Badanie BACH</b>						
Ból głowy	81	409	19,8%	13	204	6,4%
Rumień	30	409	7,3%	3	204	1,5%
Nudności	14	409	3,4%	3	204	1,5%
Zaczerwienienie	18	409	4,4%	2	204	1,0%
<b>Badanie HANDEL</b>						
Ból głowy	87	296	29,4%	24	298	8,1%
Rumień	9	296	3,0%	1	298	0,3%
Nudności	22	296	7,4%	4	298	1,3%
Zaczerwienienie	17	296	5,7%	1	298	0,3%
<b>łącznie (BACH + HANDEL)</b>						
Ból głowy	168	705	23,8%	37	502	7,4%
Rumień	39	705	5,5%	4	502	0,8%
Nudności	36	705	5,1%	7	502	1,4%
Zaczerwienienie	35	705	5,0%	3	502	0,6%

Oznaczenia: n – liczba pacjentów ze zdarzeniem, N – liczba pacjentów w badaniu, % - odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym

### 3.7. Parametry przyjęte w analizie wrażliwości

#### 3.7.1. Skuteczność alitretynoiny

Tabela 92. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną – analiza wrażliwości.

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
<b>Minimalna skuteczność alitretynoiny – leczenie pierwszorazowe *</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,404	0,384	0,165	0,047
8	0,226	0,363	0,215	0,195
12	0,214	0,302	0,248	0,236
16	0,184	0,263	0,260	0,293
20	0,183	0,250	0,207	0,360
24	0,177	0,236	0,158	0,429
<b>Maksymalna skuteczność alitretynoiny – leczenie pierwszorazowe *</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,383	0,364	0,157	0,097
8	0,203	0,326	0,193	0,278
12	0,189	0,268	0,219	0,324
16	0,160	0,229	0,226	0,385
20	0,156	0,212	0,176	0,456
24	0,147	0,196	0,131	0,526
<b>Skuteczność alitretynoiny na podstawie badania HANDEL – leczenie pierwszorazowe **</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,447	0,326	0,168	0,059
8	0,290	0,301	0,213	0,196
12	0,276	0,248	0,244	0,232
16	0,251	0,214	0,254	0,281
20	0,261	0,201	0,200	0,338
24	0,265	0,188	0,151	0,396

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			
	Minimalna skuteczność alitretynoiny – ponowne leczenie *			
0	0,694	0,306	0,000	0,000
4	0,121	0,388	0,412	0,079
8	0,026	0,238	0,397	0,338
12	0,051	0,076	0,583	0,290
16	0,059	0,088	0,265	0,588
20	0,058	0,145	0,232	0,565
24	0,127	0,063	0,127	0,683
Maksymalna skuteczność alitretynoiny – ponowne leczenie *				
0	0,694	0,306	0,000	0,000
4	0,092	0,293	0,311	0,304
8	0,015	0,137	0,228	0,620
12	0,031	0,046	0,356	0,567
16	0,023	0,034	0,102	0,841
20	0,024	0,059	0,094	0,823
24	0,036	0,018	0,036	0,909

\* Rozkład wyznaczono na podstawie dolnych (minimalna skuteczność) / górnych (maksymalna skuteczność) granic 95% CI dla odsetków odpowiedzi (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian) w każdym punkcie czasowym, przy czym prawdopodobieństwa dla pozostałych stanów (ciężki; umiarkowany; łagodny) zwiększono/zmniejszono względem wariantu podstawowego proporcjonalnie do zmiany odsetka chorych z odpowiedzią

\*\* Rozkład wyznaczono na podstawie odsetka osób z odpowiedzią (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian) w 24 tyg. badania HANDEL, przy czym prawdopodobieństwa dla pozostałych stanów (ciężki; umiarkowany; łagodny) zwiększono/zmniejszono względem wariantu podstawowego proporcjonalnie do zmiany odsetka chorych z odpowiedzią

### 3.7.2. Skuteczność komparatorów

Tabela 93. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia innymi terapiami systemowymi (pierwsza i ponowna terapia) – analiza wrażliwości (na podst. NICE TA177).

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
PUVA				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,900	0,100	0,000	0,000
8	0,700	0,100	0,050	0,150

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			
12	0,500	0,050	0,050	0,400
16	0,300	0,100	0,100	0,500
<b>Cyklosporyna</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,700	0,100	0,100	0,100
8	0,300	0,200	0,200	0,300
12	0,300	0,100	0,100	0,500
16	0,300	0,100	0,100	0,500
<b>Azatiopryna</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	1,000	0,000	0,000	0,000
8	0,925	0,075	0,000	0,000
12	0,500	0,400	0,100	0,000
16	0,500	0,300	0,150	0,050
20	0,500	0,250	0,200	0,050
24	0,500	0,200	0,200	0,100
28	0,500	0,200	0,200	0,100
32	0,550	0,175	0,175	0,100
36	0,600	0,150	0,150	0,100
40	0,650	0,125	0,125	0,100
44	0,700	0,100	0,100	0,100
48	0,700	0,100	0,100	0,100

Tabela 94. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia innymi terapiami systemowymi (ponowna terapia) – analiza wrażliwości (wariant z założeniem skuteczności ponownej terapii jak podczas leczenia pierwszorazowego).

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
<b>Acytretyna; Azatiopryna; Cyklosporyna; PUVA</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			
4	0,704	0,135	0,111	0,050
8	0,407	0,317	0,111	0,165
12	0,111	0,582	0,111	0,195
16	0,111	0,541	0,111	0,236
20	0,111	0,493	0,111	0,284
24	0,111	0,444	0,111	0,333

Tabela 95. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia innymi terapiami systemowymi (pierwsza terapia) – analiza wrażliwości (wariant z założeniem skuteczności na poziomie placebo w badaniu BACH)

Tydzień leczenia	Stadium nasilenia choroby wg PGE			Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian
	Ciężki	Umiarkowany	Łagodny	
<b>Acytretnoina; Azatiopryna; Cyklosporyna; PUVA</b>				
0	1,000	0,000	0,000	0,000
4	0,587	0,338	0,055	0,020
8	0,446	0,373	0,147	0,034
12	0,397	0,333	0,225	0,044
16	0,358	0,348	0,201	0,093
20	0,348	0,299	0,245	0,108
24	0,333	0,304	0,196	0,167

### 3.7.3. Czas leczenia

Tabela 96. Parametry określające czas jednego cyklu leczenia CHE w modelu (analiza wrażliwości).

Parametr	AW: na podstawie danych NICE	AW: zgodnie z badaniem <i>HANDEL</i>	AW: zgodnie z badaniem <i>BACH</i>
	Inne terapie systemowe *	Alitretynoina / SoC	Alitretynoina / SoC
Minimalny czas leczenia pacjentów z odpowiedzią (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian) [tyg.]	PUVA: 16 AZA: 48 CICL: 14	24	12
Średni czas leczenia pacjentów z odpowiedzią [tyg.]	PUVA: 16 AZA: 27 CICL: 16	16	16
Czas leczenia pacjentów w stopniu ciężkim [tyg.]	PUVA: 16 AZA: 16 CICL: 12	12	24
Czas leczenia pacjentów w stopniu łagodnym / umiarkowanym [tyg.]	PUVA: 16 AZA: 48 CICL: 16	24	24

### 3.7.4. Uwzględnienie przerwania terapii z innych przyczyn (niż kryteria odpowiedzi na leczenie)

Tabela 97. Odsetki pacjentów przerywających leczenie w 4-tygodniowych cyklach leczenia w badaniach BACH i Bissonnette 2010.

Tydzień leczenia	CSR BAP00089		Bissonnette 2010 (CSR)	
	ALI 30 mg	SoC / placebo	ALI 30 mg	SoC / placebo
4	6,60%	5,85%	2,03%	1,30%
8	6,11%	8,78%	2,03%	1,30%
12	6,60%	6,83%	2,03%	1,30%
16	3,91%	7,32%	2,03%	1,30%
20	1,22%	3,90%	2,03%	1,30%
24	1,47%	0,49%	2,03%	1,30%



### 3.8. Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania alitretynoiny z innymi terapiami systemowymi

#### 3.8.1. [Redacted]

##### 3.8.1.1. [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**3.8.1.2.** [Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

3.8.2. [Redacted text]

3.8.2.1. [Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



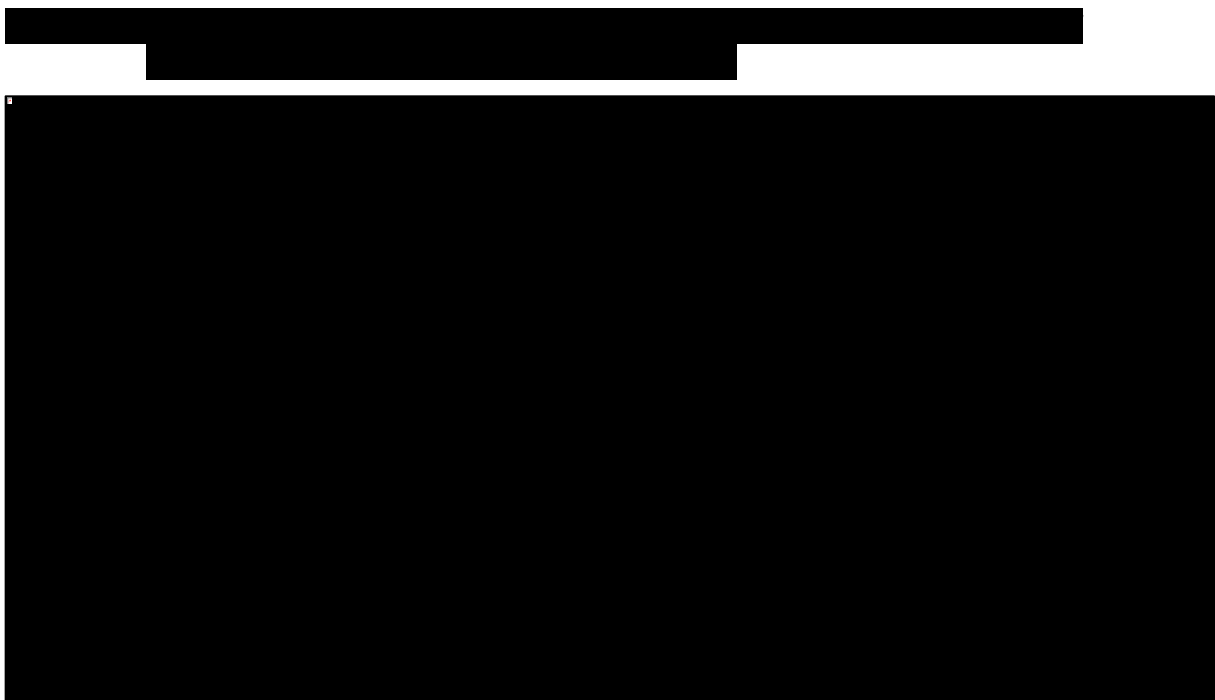
3.8.2.2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.8.3. [redacted]

3.8.3.1. [redacted]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

CZ

3.8.3.2. [Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

**3.8.4.** [Redacted text]

**3.8.4.1.** [Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.8.4.2. [Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









Tabela 98. Źródła cenników świadczeniodawców.

Oznaczenie	Nazwa świadczeniodawcy	Źródło
C1	Prywatne Centrum Medyczne "Medyk - Centrum", Częstochowa	<a href="http://www.medyk-centrum.pl/badania/laboratorium/ceny_badan_laboratoryjnych">http://www.medyk-centrum.pl/badania/laboratorium/ceny_badan_laboratoryjnych</a>
C2	„ARTIMED” Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Sp. z o.o., Kielce	<a href="https://artimed.pl/cennik.pdf">https://artimed.pl/cennik.pdf</a>
C3	Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostrowcu Świętokrzyskim	<a href="http://www.zoz.ostrowiec.pl/cenniki/">http://www.zoz.ostrowiec.pl/cenniki/</a>
C4	Szpital Powiatowy im prof. Romana Drewsa w Chodzieży	<a href="http://szpital-chodziez.pl/wp-content/uploads/2016/02/cennik-badan-laboratoryjnych.pdf">http://szpital-chodziez.pl/wp-content/uploads/2016/02/cennik-badan-laboratoryjnych.pdf</a>
C5	Centrum Medyczne w Łąćcu, Spółka z o.o.	<a href="http://www.cm-lancut.pl/asp/pl_start.asp?typ=14&amp;menu=178&amp;strona=1&amp;sub=106">http://www.cm-lancut.pl/asp/pl_start.asp?typ=14&amp;menu=178&amp;strona=1&amp;sub=106</a>
C6	Szpital Powiatowy im. Jana Mikulicza w Biskupcu	<a href="http://szpital-biskupiec.pl/cenniki,48.html">http://szpital-biskupiec.pl/cenniki,48.html</a>
C7	Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Wadowicach	<a href="http://zzozwadowice.pl/strona/pliki/tresci/cennik/2017/Cennik%202017%20rok.pdf">http://zzozwadowice.pl/strona/pliki/tresci/cennik/2017/Cennik%202017%20rok.pdf</a>
C8	Specjalistyczny Szpital im. E. Szczeklika w Tarnowie	<a href="http://ssz.tar.pl/strefa_pacjenta/pliki/cennik_szpital_szczeklika_2017_05.pdf">http://ssz.tar.pl/strefa_pacjenta/pliki/cennik_szpital_szczeklika_2017_05.pdf</a>
C9	Szpital Powiatowy w Rawiczu	<a href="http://www.szpitalrawicz.pl/images/pdf/cennik_laboratorium.pdf">http://www.szpitalrawicz.pl/images/pdf/cennik_laboratorium.pdf</a>
C10	Centrum Medyczne MAXMED w Kazimierzy Wielkiej	<a href="http://www.maxmed.eu/89,laboratorium,229">http://www.maxmed.eu/89,laboratorium,229</a>

## 3.10. Średnia cena emolientów

Tabela 99. Średnia cena emolientów wg cenników aptek internetowych.

Źródło	Cena brutto [zł]
<a href="http://www.nowafarmacja.pl/la-roche-posay-lipikar-baume-ap-balsam-uzupelniajacy-poziom-lipidow-400-ml?ceneo_spo=true">http://www.nowafarmacja.pl/la-roche-posay-lipikar-baume-ap-balsam-uzupelniajacy-poziom-lipidow-400-ml?ceneo_spo=true</a>	56,99
<a href="http://www.aptekagemini.pl/lrp-lipikar-balsam-ap-sk-atopowa-400ml.html">http://www.aptekagemini.pl/lrp-lipikar-balsam-ap-sk-atopowa-400ml.html</a>	58,88
<a href="http://aptekagold.pl/la-roche-lipikar-ap-balsam-400ml.html">http://aptekagold.pl/la-roche-lipikar-ap-balsam-400ml.html</a>	52,99
<a href="https://www.apo-discounter.pl/la-roche-posay-lipikar-ap-balsam-do-skory-atopowej-p-59034.html?ceneo=">https://www.apo-discounter.pl/la-roche-posay-lipikar-ap-balsam-do-skory-atopowej-p-59034.html?ceneo=</a>	77,39
<a href="https://e-aptekarodzin-na.pl/dermokosmetykila_roche_posay/la_roche_lipikar_baume_ap%5b+%5d_balsam_400ml_ograniczenie_5op_w_1_zamowieniu,i39071.html">https://e-aptekarodzin-na.pl/dermokosmetykila_roche_posay/la_roche_lipikar_baume_ap%5b+%5d_balsam_400ml_ograniczenie_5op_w_1_zamowieniu,i39071.html</a>	46,90
<a href="https://aptekacentrum.lublin.pl/dermokosmetyki/la_roche_lipikar_ap%5b+%5d_balsam_400ml,i19663.html">https://aptekacentrum.lublin.pl/dermokosmetyki/la_roche_lipikar_ap%5b+%5d_balsam_400ml,i19663.html</a>	46,90
Średnia	56,68

**3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu**

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.12. Spis tabel

<i>Tabela 1. Zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające alitretynoinę.</i> .....	14
Tabela 2. Uzasadnienie doboru komparatorów w analizie ekonomicznej.....	17
Tabela 3. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.....	20
<i>Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Toctino w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk.</i> .....	20
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu.....	28
Tabela 6. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (leczenie pierwszorazowe) – analiza podstawowa (na podst. badania BACH). 31	
Tabela 7. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia technologiami opcjonalnymi (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna, PUVA) – analiza podstawowa (na podst. badania Tan 2015).....	33
Tabela 8. Czas to nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (analiza podstawowa). .....	36
Tabela 9. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (ponowne leczenie) – analiza podstawowa (na podst. Bissonnette 2010).....	37
Tabela 10. Parametry określające czas jednego cyklu leczenia CHE w modelu (analiza podstawowa).40	
Tabela 11. Ryzyko względne wystąpienia AEs: alitretynoina 30 mg vs placebo. ....	42
Tabela 12. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg i SoC. ....	42
Tabela 13. Zależność między kategorią ciężkości CHE wg PGA a wskaźnikiem DLQI (analiza podstawowa).....	46
Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia określonych w modelu (analiza podstawowa). ....	47
Tabela 15. Zależność między kategorią ciężkości CHE wg PGA a wskaźnikiem DLQI (analiza wrażliwości). ....	49
Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia określonych w modelu (analiza wrażliwości). ....	50
Tabela 17. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.....	51
Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Toctino dla płatnika w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.....	52
Tabela 19. Kalkulacja rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie. ....	53
Tabela 20. Koszty związane z programem w przeliczeniu na cykl 4-tygodniowy – zestawienie zbiorcze. ....	55
Tabela 21. Wycena świadczenia fotochemioterapii w Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (PUVA).....	56

Tabela 22. Cena jednostkowa leków stosowanych w terapii systemowej CHE. ....	57
Tabela 23. Koszt innych terapii systemowych w cyklu 4-tygodniowym. ....	57
Tabela 24. Koszt leczenia miejscowego w cyklu 4-tygodniowym. ....	58
Tabela 25. Koszty jednostkowe – leczenie zdarzeń niepożądanych. ....	60
Tabela 26. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; faza leczenia. ....	61
Tabela 27. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; leczenie zdarzeń niepożądanych.....	62
Tabela 28. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; faza remisji.....	63
Tabela 29. Zużycie zasobów w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu; faza oporności na leczenie. ....	64
Tabela 30. Absencja chorobowa związana z CHE wg stopnia nasilenia zmian chorobowych.....	66
Tabela 31. Kalkulacja dziennej produktywności osób pracujących w Polsce w 2016 r.....	67
<i>Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej. ....</i>	<i>68</i>
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla alitretynoiny – Embase.....	77
Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla albutrepenonakogu alfa – Pubmed.....	77
Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla albutrepenonakogu alfa – Cochrane Library.....	78
Tabela 36. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.....	80
Tabela 37. Analiza ekonomiczna przedstawione w rekomendacjach zagranicznych. ....	82
Tabela 38. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (analiza z uwzględnieniem RSS). ....	85
Tabela 39. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (analiza bez uwzględnienia RSS).....	88
Tabela 40. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia sCHE.....	91
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; z uwzględnieniem RSS). ....	92
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; bez uwzględnienia RSS).....	94
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Toctino vs opcjonalne terapie systemowe (analiza podstawowa; z uwzględnieniem RSS). ....	95
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Toctino vs opcjonalne terapie systemowe (analiza podstawowa; bez uwzględnienia RSS). ....	97
Tabela 45. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Toctino (alitretynoina vs SoC). ....	99
Tabela 46. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Toctino (alitretynoina vs opcjonalne terapie systemowe). ....	100

Tabela 47. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. ....	101
Tabela 48. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie. ....	103
Tabela 49. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA). ....	108
Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	115
Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	118
Tabela 52. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS). ....	121
Tabela 53. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; bez uwzględnienia RSS). ....	124
Tabela 54. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). ....	127
Tabela 55. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS). ....	130
Tabela 56. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	133
Tabela 57. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	137
Tabela 58. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS). ....	140
Tabela 59. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; bez uwzględnienia RSS). ....	144
Tabela 60. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). ....	148
Tabela 61. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS). ....	151
Tabela 62. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	155
Tabela 63. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	159
Tabela 64. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS). ....	162
Tabela 65. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; bez uwzględnienia RSS). ....	166



Tabela 66. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). .....	170
Tabela 67. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS). .....	173
Tabela 68. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; z uwzględnieniem RSS). .....	177
Tabela 69. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). .....	181
Tabela 70. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS). .....	184
Tabela 71. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; bez uwzględnienia RSS). .....	188
Tabela 72. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). .....	192
Tabela 73. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS). .....	195
Tabela 74. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; z uwzględnieniem RSS). .....	199
Tabela 75. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). .....	203
Tabela 76. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS). .....	206
Tabela 77. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; bez uwzględnienia RSS). .....	210
Tabela 78. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). .....	214
Tabela 79. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS). .....	217
Tabela 80. Wyniki PSA: alitretynoina vs SoC (z uwzględnieniem RSS). .....	221
Tabela 81. Wyniki PSA: Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności Toctino przy progu opłacalności = 134 514 zł/QALY (z uwzględnieniem RSS). .....	223
Tabela 82. Wyniki PSA: alitretynoina vs SoC (bez uwzględnienia RSS). .....	224
Tabela 83. Wyniki PSA: Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności Toctino przy progu opłacalności = 134 514 zł/QALY (bez uwzględnienia RSS). .....	226
Tabela 84. Podstawowe dane dotyczące ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym. <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 85. Szacowanie wielkości populacji docelowej. .... <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	

Tabela 86. Leki stosowane w ośrodku eksperta klinicznego u chorych z sCHE, kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego w przypadku braku refundacji alitretynoiny\*. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 87. Leki stosowane w ośrodku eksperta klinicznego u chorych z sCHE, kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego w przypadku refundacji alitretynoiny\*. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 88. Udział chorych z sCHE u których wartość DLQI wynosi co najmniej 15 punktów. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 89. Opis proponowanego programu lekowego z udziałem alitretynoiny. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

*Tabela 90. Kryteria włączenia i wyłączenia badań użyteczności w przeglądzie systematycznym. .... 249*

*Tabela 91. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (MEDLINE poprzez Pubmed) – wyszukiwanie badań pierwotnych. .... 250*

*Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (EMBASE) – wyszukiwanie badań pierwotnych. .... 250*

*Tabela 93. Zestawienie badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego - metodyka. .... 252*

*Tabela 94. Zestawienie wyników badań pierwotnych użyteczności włączonych do przeglądu systematycznego. .... 253*

*Tabela 95. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (terapia pierwszorazowa - badanie BACH). .... 256*

*Tabela 96. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną i placebo (ponowna terapia - badanie Bissonnette 2010). .... 257*

*Tabela 97. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia alitretynoiną 30 mg i SoC w badaniach RCT. .... 258*

*Tabela 98. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia alitretynoiną – analiza wrażliwości. .... 259*

*Tabela 99. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia innymi terapiami systemowymi (pierwsza i ponowna terapia) – analiza wrażliwości (na podst. NICE TA177). .... 260*

*Tabela 100. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia innymi terapiami systemowymi (ponowna terapia) – analiza wrażliwości (wariant z założeniem skuteczności ponownej terapii jak podczas leczenia pierwszorazowego). .... 261*

*Tabela 101. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości PGA w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia innymi terapiami systemowymi (pierwsza terapia) – analiza wrażliwości (wariant z założeniem skuteczności na poziomie placebo w badaniu BACH) .... 262*

*Tabela 102. Parametry określające czas jednego cyklu leczenia CHE w modelu (analiza wrażliwości). .... 263*

Tabela 103. Odsetki pacjentów przerywających leczenie w 4-tygodniowych cyklach leczenia w badaniach BACH i Bissonnette 2010. ....	264
Tabela 104. Wyniki PSA: alitretynoina vs PUVA (z uwzględnieniem RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 105. Wyniki PSA: alitretynoina vs PUVA (bez uwzględnienia RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 106. Wyniki PSA: alitretynoina vs acyretyna (z uwzględnieniem RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 107. Wyniki PSA: alitretynoina vs acyretyna (bez uwzględnienia RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 108. Wyniki PSA: alitretynoina vs azatiopryna (z uwzględnieniem RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 109. Wyniki PSA: alitretynoina vs azatiopryna (bez uwzględnienia RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 110. Wyniki PSA: alitretynoina vs cyklosporyna (z uwzględnieniem RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	<b>Nie</b>
Tabela 111. Wyniki PSA: alitretynoina vs cyklosporyna (bez uwzględnienia RSS). <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	<b>Nie</b>
Tabela 112. Ceny badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców. <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	<b>Nie</b>
Tabela 113. Źródła cenników świadczeniodawców.....	283
Tabela 114. Średnia cena emolientów wg cenników aptek internetowych. ....	284

### 3.13. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu Markowa. ....	26
Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	31
Wykres 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych dla albutrepenonakogu alfa. ....	79
Wykres 4. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP, z uwzględnieniem RSS). ....	86
Wykres 5. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP+P, z uwzględnieniem RSS). ....	87
Wykres 6. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS). ....	87
Wykres 7. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP, bez uwzględnienia RSS). ....	89
Wykres 8. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (PPP+P, bez uwzględnienia RSS). ....	90
Wykres 9. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w horyzoncie 10 lat (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS). ....	90
Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	93
Wykres 11. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: alitretynoina vs SoC (analiza podstawowa; PPP+P; bez uwzględnienia RSS). ....	94
Wykres 12. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	117
Wykres 13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; z uwzględnieniem RSS). ....	120
Wykres 14. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS). ....	123
Wykres 15. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP; bez uwzględnienia RSS). ....	126
Wykres 16. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (PPP+P; bez uwzględnienia RSS). ....	129
Wykres 17. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs SoC (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS). ....	132
Wykres 18. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; z uwzględnieniem RSS). ....	136

Wykres 19. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	139
Wykres 20. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).	143
Wykres 21. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP; bez uwzględnienia RSS).	147
Wykres 22. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	150
Wykres 23. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs PUVA (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).	154
Wykres 24. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; z uwzględnieniem RSS).	158
Wykres 25. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	161
Wykres 26. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).	165
Wykres 27. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP; bez uwzględnienia RSS).	169
Wykres 28. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	172
Wykres 29. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs acytretyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).	176
Wykres 30. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; z uwzględnieniem RSS).	180
Wykres 31. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	183
Wykres 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).	187
Wykres 33. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP; bez uwzględnienia RSS).	191
Wykres 34. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	194
Wykres 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs azatiopryna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).	198
Wykres 36. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; z uwzględnieniem RSS).	202
Wykres 37. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	205

Wykres 38. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem RSS).....	209
Wykres 39. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP; bez uwzględnienia RSS).....	213
Wykres 40. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	216
Wykres 41. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Toctino vs cyklosporyna (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia RSS).....	220
Wykres 42. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP, z uwzględnieniem RSS).....	222
Wykres 43. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP+P, z uwzględnieniem RSS).....	222
Wykres 44. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS).....	223
Wykres 45. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP, bez uwzględnienia RSS).....	225
Wykres 46. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (PPP+P, bez uwzględnienia RSS).....	225
Wykres 47. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem SoC (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS).....	226
Wykres 48. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji pierwotnych.....	251
Wykres 49. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem PUVA (PPP, z uwzględnieniem RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 50. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem PUVA (PPP+P, z uwzględnieniem RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 51. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem PUVA (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 52. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem PUVA (PPP, bez uwzględnienia RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 53. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem PUVA (PPP+P, bez uwzględnienia RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 54. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem PUVA (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 55. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem acytretyna (PPP, z uwzględnieniem RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Wykres 56. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem acytretyna (PPP+P, z uwzględnieniem RSS).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

- Wykres 57. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem acytretyna (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 58. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem acytretyna (PPP, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 59. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem acytretyna (PPP+P, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 60. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem acytretyna (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 61. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem azatiopryna (PPP, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 62. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem azatiopryna (PPP+P, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 63. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem azatiopryna (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 64. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem azatiopryna (PPP, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 65. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem azatiopryna (PPP+P, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 66. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem azatiopryna (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 67. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem cyklosporyna (PPP, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 68. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem cyklosporyna (PPP+P, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 69. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem cyklosporyna (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 70. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem cyklosporyna (PPP, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 71. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem cyklosporyna (PPP+P, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
- Wykres 72. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności Toctino względem cyklosporyna (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia RSS). ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**