



IGNORANTIA NOCET

Humira® (adalimumab) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 20.03.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Modelowanie; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Wnioski i dyskusja; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Walidacja wewnętrzna.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	18
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	21
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	30
7.4. Horyzont czasowy w modelu	32
7.5. Dyskontowanie.....	32
8. Analiza kosztów.....	33
8.1. Koszt leków.....	35
8.1.1. Dawkowanie leków.....	35
8.1.2. Ceny leków	36

8.1.3. Zestawienie kosztów leków	37
8.2. Koszt podania leku.....	37
8.3. Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego	39
8.4. Koszt monitorowania	41
8.5. Całkowity koszt różniący	43
9. Założenia i dane wejściowe	44
10. Wyniki analizy.....	51
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	51
10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji	52
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	54
11.1. Analiza wartości skrajnych	54
12. Analiza progowa	62
13. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	65
13.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	66
13.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) ..	66
14. Walidacja modelu	68
14.1. Walidacja wewnętrzna.....	68
14.2. Walidacja konwergencji.....	71
14.3. Walidacja zewnętrzna	73
15. Ograniczenia i założenia	74
16. Podsumowanie i wnioski końcowe	76

17. Dyskusja	77
18. Załączniki	80
18.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	80
18.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	80
18.1.2. Strategia wyszukiwania	80
18.1.3. Selekcja badań.....	81
18.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	83
18.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	83
18.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	85
18.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	85
18.2.2. Strategia wyszukiwania	86
18.2.3. Selekcja badań.....	87
18.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	89
18.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	89
18.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	89
18.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	90
19. Spis tabel	93

20. Spis rysunków	96
21. Bibliografia.....	97

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	Adalimumab
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AN	ang. <i>abscess and inflammatory nodule</i> – wskaźnik liczby ropni i/lub guzków zapalnych względem wartości początkowej
ANA	Badanie wykonywane w kierunku wykrycia tocznia, chorób autoimmunologicznych, chorób reumatologicznych oraz przy próbie zdiagnozowania kolagenozy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASO	Antystreptolizyna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BDI-SF	ang. <i>Beck Depression Inventory-Short Form</i> – skrócona wersja Inwentarza Depresji Becka
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywa opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> , analiza kosztów użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DAS / DAS 28	ang. <i>Disease Activity Score (28)</i> – wskaźnik aktywności choroby
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
EKG	Elektrokardiografia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale</i> – Ocena czynnościowa leczenia choroby przewlekłej - skala zmęczenia
GBP	ang. <i>Great Britain Pound</i> – brytyjski funt szterling
GUS	Główny Urząd Statystyczny

Skrót	Rozwinięcie
HBs	antygen, którego poziom świadczy o zakażeniu wirusem wywołującym wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HiSCR	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> – odpowiedź kliniczna u chorych na HS
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>high response</i> – wysoka odpowiedź
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HS	ang. <i>Hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
HS-PGA	ang. <i>Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment</i> – skala służąca do oceny stopnia nasilenia objawów HS przez lekarzy
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IHS-4	ang. <i>International HS Severity Scoring System</i> – międzynarodowa skala służąca do oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
IS	Istotność statystyczna
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NR	ang. <i>non-response</i> – nieodpowiadający
OB	odczyn Biernackiego
OBS	Okres obserwacji
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PLN	polski złoty
PLT	Płytki krwi
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
Q-LES-Q-SF	ang. <i>Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form</i> – skrócona wersja kwestionariusza oceny jakości życia zawodowego, radości i zadowolenia
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
R	ang. <i>response</i> – odpowiedź
RMSE	ang. <i>root mean squared error</i> – pierwiastek błędu średniokwadratowego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTG	Rentgen
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
TNF alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alfa</i> – czynnik martwicy nowotworów
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	Ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej
VDRL	Badanie przesiewowe wykonywane w kierunku wykrycia kiły

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis Suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

Obecnie w Polsce w ramach *Wykazu leków refundowanych* brakuje opcji terapeutycznych zarejestrowanych ściśle w leczeniu HS i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie adalimumab porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym.

Do oceny opłacalności stosowania adalimumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych *PIONEER I* i *PIONEER II*, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej

praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leku, koszty podania leku, koszty kwalifikacji do *wnioskowanego Programu lekowego* oraz koszty monitorowania. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 20-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ADA+BSC vs PLC+BSC

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej.

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Adalimumab jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12

r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. [REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie adalimumabu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Humira®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie adalimumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *Hidradenitis Suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ chorzy na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe od 12 r.ż.

Interwencja:

- ⊗ adalimumab (ADA+BSC).

Komparator:

- ⊗ najlepsze leczenie wspomagające (PLC+BSC).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz pełną charakterystykę ocenianej interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ADA+BSC względem PLC+BSC stosowanych w Polsce w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Z uwagi na fakt, że wszystkie koszty różniące rozpatrywane scenariusze są ponoszone przez płatnika publicznego (świadczeniobiorca nie ponosi kosztów terapii) uznano, że wyniki analizy kosztów uzyskane dla perspektywy wspólnej są tożsame z analogicznymi wynikami analizy kosztów oszacowanymi dla perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W związku z tym w poniższych opisach nie rozróżniono osobnych wyników dla tych 2 perspektyw.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że HS nie jest chorobą śmiertelną (zgodnie z *Analizą kliniczną*) oraz przeciętny wiek chorego wynosi 36,23 lat (na podstawie *PIONEER I* oraz *PIONEER II*) horyzont czasowy analizy został ustalony na okres 20 lat. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż jest to okres, w którym efekt zdrowotny analizowanych technologii wygasa, tj. wygasają modelowane krzywe odpowiedzi na leczenie. Taką długość czasu trwania choroby przedstawiono również w publikacji *Zouboulis 2015*.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* u chorych stosujących terapię ADA+BSC istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC+BSC występowała odpowiedź HiSCR (co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni oraz braku zwiększenia liczby sączących się przetok względem wartości początkowych) oraz odpowiedź kliniczna, definiowana jako brak aktywnej choroby, minimalna lub łagodna aktywność choroby w skali HS-PGA z co najmniej 2-stopniową poprawą w porównaniu z wynikiem początkowym. Również w odniesieniu do licznych drugorzędowych punktów końcowych, analizowanych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną (na korzyść terapii ADA+BSC) w tym dla oceny nasilenia bólu, jakości życia związanego z chorobą i ogólnego stanu zdrowia, upośledzenia produktywności w pracy, oceny objawów depresji

i lęku czy zadowolenia z leczenia. W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe:

- ⊗ częstości występowania **odpowiedzi HiSCR**¹;
- ⊗ jakość życia.

zaprezentowane w następujących badaniach klinicznych: *PIONEER I* i *PIONEER II*.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* w zakresie oceny bezpieczeństwa nie wykazano w analizowanej populacji chorych, nowych zagrożeń innych niż rozpoznane dla innych wskazań, w których zarejestrowany jest lek Humira®. Profil bezpieczeństwa tego leku jest dobrze poznany. Adalimumab bowiem zarejestrowany i stosowany jest od ponad 10 lat w leczeniu wielu chorób układu autoimmunologicznego. Dane dla długookresowej oceny bezpieczeństwa adalimumabu potwierdzają utrzymującą się skuteczność terapii przy dłuższym okresie stosowania. W ramach analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano nowych zagrożeń.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

¹ ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* – odpowiedź kliniczna u chorych na HS

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ADA+BSC vs PLC+BSC w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Zgodnie z proponowanym projektem *wnioskowanego Programu lekowego* leczenie chorego adalimumabem, w przypadku uzyskania przez chorego odpowiedzi na leczenie, będzie trwało

52 tygodnie. Jednakże fakt odpowiedzi na leczenie chorego ma wpływ na późniejszy stan chorego, zatem zgodnie z danymi w publikacji *Zouboulis 2015* średni czas trwania choroby wynosi 20 lat. W związku z tym w analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy przy przeciętnym wieku rozpoczynania terapii na poziomie 36,23 lat. Przyjęto więc czas modelowania równy 522 cyklom, co przekłada się na 20-letni horyzont czasowy. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono 3 stany:

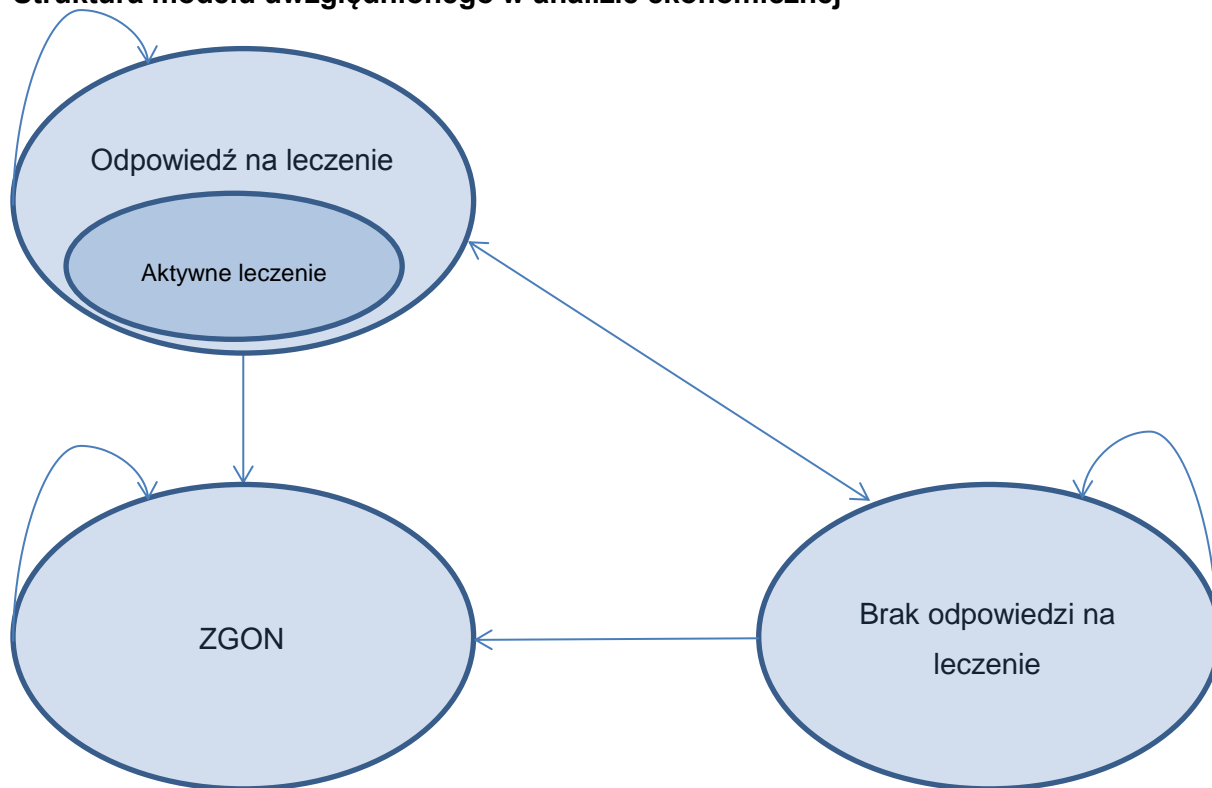
- ⊗ Odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ Aktywne leczenie terapią ADA+BSC;
- ⊗ Brak odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ Zgon.

Dla stanu Odpowiedź na leczenie uwzględniono podstan Chorzy leczeni aktywną terapią. Ten stan występuje jedynie w ramieniu ADA+BSC.

Założono, że zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 2-tygodniowych w horyzoncie 20-letnim. Zdarzenia związane ze zmianą stanu mogły nastąpić w dowolnym momencie cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, zastosowano w modelu korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

W rozpoczynającym cyklu modelu chory może się znaleźć w stanie Odpowiedź na leczenie oraz Brak odpowiedzi na leczenie. Oba te stany są stanami przejściowymi, tzn., że chory może przechodzić pomiędzy tymi dwoma stanami, a także trafić z nich do stanu Zgon. Zgon jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

W stanie Odpowiedź na leczenie w ramieniu ADA+BSC uwzględniono podstan Aktywne leczenie, tzn. w tym stanie chory otrzymuje leczenie w postaci leku Humira®. Wyjątkiem są pierwsze 12 tygodni leczenia. W analizie przyjęto, że zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego, chorzy przez pierwsze 12 tygodni w ramieniu ADA+BSC otrzymują aktywne leczenie terapią niezależnie od wystąpienia odpowiedzi na leczenie bądź jej braku. Po tym okresie następuje ocena stanu chorego. Chory, który nie odpowiedział na leczenie w 12. tygodniu nie kontynuuje aktywnej terapii. Koszt leczenia jest naliczany jedynie chorym

kontynuującym terapię ADA+BSC aż do momentu zakończenia terapii, tj. do momentu przestania odpowiadania na terapię bądź zakończenia leczenia w 52 tygodniu. Chorzy, którzy nie kontynuują aktywnej terapii, nadal mogą znaleźć się w stanie odpowiedź na leczenie jednakże nie otrzymają już aktywnej terapii ADA+BSC. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli w 12-tygodniu leczenia otrzymują leczenie najlepszą terapią wspomagającą bez względu na wystąpienie lub brak odpowiedzi.

W ramieniu PLC+BSC nie występuje stan aktywne leczenie. W tym ramieniu chorzy cały czas są poddawani najlepszej terapii wspomagającej zarówno podczas stanu Odpowiedź na leczenie jak i Brak odpowiedzi na leczenie.

Tabela 1.
Koszty terapii naliczane w wymienionych stanach w modelu w obu ramionach analizy

Stan	ADA+BSC	PLC+BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Przejście do stanu ZGON

Przyjęto założenie, że w danym momencie w rozpatrywanym horyzoncie czasowym prawdopodobieństwo przejścia do stanu Zgon, ze stanu Odpowiedź na leczenie do stanu

ZGON i ze stanu Brak odpowiedzi na leczenie do stanu Zgon zarówno w ramieniu ADA+BSC, jak i PLC+BSC, jest takie samo.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Ramię ADA+BSC – odpowiedź na leczenie

Prawdopodobieństwo Odpowiedzi chorego na leczenie rozróżniono na trzy okresy czasu, tj. do 12 tygodnia leczenia, po 12 tygodniu do 52 tygodnia oraz po 52 tygodniu terapii. Taki podział wykonano ze względu na zapisy *wnioskowanego Programu lekowego*, tj. chorzy po 12-tygodniach terapii są poddawani ocenie skuteczności leczenia, a następnie chorzy odpowiadający mogą kontynuować terapie do maksymalnie 52-tygodni.

Macierze przejścia (macierze z prawdopodobieństwami pozostania w danym stanie bądź jego zmiany) w każdym z tych okresów dopasowano z wykorzystaniem dodatku Solver, aby zminimalizować błędy dopasowania danych modelowanych do danych z badań [*PIONEER I*, *PIONEER II*].

W analizie uwzględniono 3 możliwe zestawy danych z badań:

1. *PIONEER I*;
2. *PIONEER II*;

3. Złączone dane z badań *PIONEER I* i *PIONEER II*.

[Redacted content]

W tabeli poniżej przedstawiono macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC dla analizy podstawowej.

Tabela 3.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 7.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzona za pomocą EQ-5D.

[Redacted text block]

Tabela 13.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z tym, że HS nie jest chorobą śmiertelną (zgodnie z *Analizą kliniczną*) oraz przeciętny wiek chorego wynosi 36,23 lat (na podstawie *PIONEER I* oraz *PIONEER II*) horyzont czasowy analizy został ustalony na okres 20 lat. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż jest to okres, w którym wygasają modelowane krzywe

odpowiedzi na leczenie. Taką długość czasu trwania choroby przedstawiono również w publikacji *Zouboulis 2015*.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych obecnie. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leku;
 - ⊕ koszty podania leku;
 - ⊕ koszty kwalifikacji do leczenia we *wnioskowanym Programie lekowym*;
 - ⊕ koszty monitorowania.
-

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. W analizie kosztów rozważono jednocześnie 2 perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólną (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy). Z uwagi na fakt, że wszystkie koszty różniące rozpatrywane scenariusze są ponoszone przez płatnika publicznego (świadczeniobiorca nie ponosi wymienionych w niniejszym rozdziale kosztów terapii) uznano, że wyniki analizy kosztów uzyskane dla perspektywy wspólnej są tożsame z analogicznymi wynikami analizy kosztów oszacowanymi dla perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W związku z tym w poniższych opisach nie rozrózniono osobnych wyników dla tych 2 perspektyw.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia wspomagającego (tożsame z kosztami leku w ramach najlepszej terapii wspomagającej) oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 16.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 16.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia wspomagającego	<p>Zgodnie z ChPL rozpoczęcie terapii adalimumabem w ramach <i>wnioskowanego Programu lekowego</i> nie wyklucza stosowania dotychczasowego leczenia z wykorzystaniem antybiotyków. W związku z tym chorzy włączeni do <i>wnioskowanego Programu lekowego</i> mogą jednocześnie kontynuować poprzednie leczenie z wykorzystaniem antybiotykoterapii. W ramach stosowania najlepszej terapii wspomagającej pacjenci także mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem antybiotyków. Częstotliwość i dawkowanie antybiotyków w ramach terapii PLC+BSC oraz w ramach schematu leczenia ADA+BSC mogą nie być tożsame, ale potencjalną różnicę w kosztach antybiotykoterapii uznano za na tyle nieznaczną, że nie mającą wpływu na wyniki analizy. W związku z powyższym uznano koszty antybiotykoterapii za nieróżniące, dlatego nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.</p>

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do wyceny kosztów leczenia działań niepożądanych oparto się o wyniki oceny bezpieczeństwa wykonanej w ramach <i>Analizy klinicznej</i> . W ramach porównania częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie leczenia adalimumabem i w czasie stosowania PLC+BSC nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w liczbie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla omawianych rodzajów interwencji.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badań klinicznych, *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* oraz zapisów programów lekowych.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

ADALIMUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* i *wnioskowanego Programu lekowego* określono, że w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe adalimumab podawany jest w dwóch różnych schematach w zależności od wieku chorego. W przypadku dorosłych początkowo 160

mg w 1. dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Od dnia 29. należy kontynuować leczenie, stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg podawane jednego dnia). Natomiast schemat dawkowania dla młodzieży od 12 lat o masie ciała co najmniej 30 kg wygląda następująco: początkowo 80 mg w tygodniu 0 (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia), a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień. U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w dawce 40 mg co drugi tydzień, można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg jeden raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Dawki te były również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto schemat dawkowania dla dorosłych chorych, gdyż zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* dostępne dane epidemiologiczne wskazują, iż ropnie mnogie najczęściej występują u osób znajdujących się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Choroba rzadko rozpoznawana jest przed okresem dojrzewania i u osób starszych. Podejście takie należy uznać za konserwatywne. W analizie wrażliwości testowano wariant alternatywny uwzględniający również wielkość dawkowania dla młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała co najmniej 30 kg. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 25.).

SCHEMAT LECZENIA PLC+BSC

W związku z faktem, iż koszt leczenia wspomagającego zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8. uznano za koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne, wystąpił brak konieczności określenia wielkości dawkowania dla komparatora.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 17.
Dawkowanie leku Humira® uwzględnione w analizie

Cykl	Wielkość dawki w cyklu (mg)
0	160
1 i następne	80

8.1.2. Ceny leków

ADALIMUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 18.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 18.).

SCHEMAT LECZENIA PLC+BSC

W związku z faktem, iż koszt leczenia wspomagającego zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8. uznano za koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne, wystąpił brak konieczności określenia wysokości cen dla komparatora.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 18.

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

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na cykl leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Koszt leku Humira® w terapii adalimumabem w kolejnych cyklach leczenia

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej.

8.2. Koszt podania leku

Koszt podania adalimumabu wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe*.

Adalimumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. Przyjęto, że w przypadku konieczności wykonania co najmniej 2 wstrzyknięć adalimumabu jednego dnia podanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Taka konieczność została odnotowana w 0. i 1. cyklu leczenia. W związku z tym jednodniowy koszt podania adalimumabu w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* wynosi 486,72 PLN. Przyjęto także, że w przypadku konieczności wykonania tylko 1 wstrzyknięcia adalimumabu w ciągu jednego dnia podanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Taka konieczność została odnotowana od 2. cyklu leczenia. Jednorazowy koszt podania adalimumabu w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* wynosi 108,16 PLN. Należy zauważyć, że zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie lek *Humira®* (jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną), co zmniejsza potencjalne koszty związane z podaniem leku w terapii. Ze względu

na brak danych o skali możliwości dokonywania wstrzykiwań leku *Humira*® samodzielnie przez chorego na HS, nie uwzględniono takiej sytuacji w ramach niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leku w kolejnych cyklach terapii. Należy zauważyć, że wobec powyższych zapisów o trybie podania leku oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira*® przyjmujemy konserwatywne założenie, że w 0. i 1. cyklu terapii pacjent otrzymuje lek w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, zaś od 2. cyklu terapii w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu.

Tabela 20.

Koszt podania leku Humira® w terapii adalimumabem w kolejnych cyklach leczenia

Cykl	Koszt podania dziennej dawki (PLN)	2-tygodniowy koszt podania leku (PLN)
0	486,72	486,72
1	486,72	486,72
2 i następne	216,32	216,32

8.3. Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

Ze względu na duże podobieństwo sposobu kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* oraz do *Programu Lekowego B.47.* (zakres badań we *wnioskowanym Programie Lekowym* jest krótszy niż zakres badań *Programu Lekowego B.47.*) przyjęto konserwatywne założenie, że koszt kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* będzie równy kosztowi kwalifikacji do *Programu Lekowego B.47.* We *wnioskowanym Programie Lekowym* w ramach kwalifikacji do programu leczenia zaleca się wykonać u pacjenta następujące badania:

- morfologia krwi obwodowej;
- odczyn Biernackiego (OB);
- aminotransferaza alaninowa (AIAT);
- aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- badanie ogólne moczu;
- próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;

-
- antygen HBs;
 - przeciwciała anty HCV;
 - antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);
 - stężenie elektrolitów w surowicy;
 - RTG klatki piersiowej;
 - EKG z opisem;
 - ocena stopnia nasilenia choroby w skali Hurley lub IHS-4.

W Programie Lekowym B.47. – Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) w ramach kwalifikacji do programu leczenia zaleca się wykonać u pacjenta następujące badania:

- morfologia krwi z rozmazem;
 - badanie ogólne moczu;
 - odczyn Biernackiego (OB);
 - aminotransferaza alaninowa (AIAT);
 - aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
 - kreatynina i mocznik w surowicy;
 - próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;
 - RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);
 - EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego);
 - obecność antygenu HBs;
 - przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową);
 - przeciwciała anty-HIV;
 - przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi*;
 - USG jamy brzusznej;
 - ASO;
 - przeciwciała ANA;
 - VDRL;
-

- konsultacje lekarskie w kierunku ognisk sięjących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna);
- wykluczenie ciąży
- wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego)
- CRP.

Koszt kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* przyjęto na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe. Świadczenie 5.08.07.0000023 kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* ma przypisany koszt 338,00 PLN. Koszt kwalifikacji jest naliczany jednorazowo każdemu choremu zakwalifikowanemu do *wnioskowanego Programu lekowego*.

8.4. Koszt monitorowania

Ze względu na duże podobieństwo sposobu monitorowania leczenia w ramach *wnioskowanego Programu Lekowego* oraz w *Programie Lekowym B.33.* (zakres badań we *wnioskowanym Programie Lekowym* zawiera się w zakresie badań *Programu Lekowego B.33.*) przyjęto konserwatywne założenie, że koszt monitorowania we *wnioskowanym Programie Lekowym* będzie równy kosztowi monitorowania w *Programie Lekowym B.33.* We *wnioskowanym Programie Lekowym* w ramach monitorowania leczenia zaleca się po 12 tygodniach (ew. 90 dni +/- 14 dni) od rozpoczęcia terapii wykonać u pacjenta następujące badania:

- morfologia krwi obwodowej;
- CRP;
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- AIAT;
- AspAT.

Wtedy też należy przeprowadzić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).

W Programie Lekowym B.33. – Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) w ramach monitorowania terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (+/- 14 dni) i 180 dniach (+/- 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać następujące badania:

- morfologia krwi;
- płytki krwi (PLT);
- OB;
- CRP;
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- AspAT i AIAT.

Poza tym należy obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).

Koszty monitorowania we wnioskowanym Programie Lekowym przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe. Świadczenie 5.08.08.0000042 Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (w Programie Lekowym B.33.) ma przypisany koszt 778,75. Jest to koszt rocznej diagnostyki w programie lekowym. Koszt 2-tygodniowy wynosi więc 29,85 PLN.

Tabela 21.
Koszt monitorowania terapii adalimumabem

Roczny koszt monitorowania [PLN]	2-tygodniowy koszt monitorowania [PLN]
778,75	29,85

Koszt monitorowania podczas stosowania PLC+BSC ustalono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Przyjęto założenia, że monitorowanie terapii PLC+BSC odbywa się:

- z tą samą częstotliwością jak w przypadku terapii adalimumabem, tj. po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a następnie (w przypadku kontynuowania leczenia) co pół roku;
- w ramach świadczenia *Ambulatoryjna opieka specjalistyczna*;
- w ramach świadczenia 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wymaga wykazania co najmniej 3 badań z listy świadczeń specjalistycznych W1. Lista W1 obejmuje wszystkie badania wymienione w ramach monitorowania terapii adalimumabem zgodnej z wnioskowanym Programem Lekowym, tj.:

- morfologia krwi obwodowej;
- CRP;
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- AIAT;
- AspAT.

W związku z tym przyjęto, że w ramach monitorowania terapii PLC+BSC zostaną przeprowadzone co najmniej 3 spośród wyżej wymienionych badań, przy czym zakres monitorowania terapii PLC+BSC nie będzie wykraczał poza zakres monitorowania terapii adalimumabem. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna świadczenie 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ma przypisaną wartość 65,00 PLN. Uznano, że pierwsza z procedur monitorowania terapii PLC+BSC zostanie przeprowadzona po 12 tygodniach terapii, a kolejne z tą samą częstotliwością jak w przypadku terapii adalimumabem (co pół roku). W związku z tym koszty monitorowania terapii w kolejnych latach przedstawiają się następująco:

Tabela 22.
Zestawienie kosztów monitorowania terapii PLC+BSC

Okres	Liczba monitorowań w roku	Roczny koszt monitorowania (PLN)	Przeciętny 2-tygodniowy koszt monitorowania (PLN)
Do 12 tygodnia	1 (na 12 tygodni)	n/d	10,83
Po 12 tygodniu	2	130,00	4,98

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich

przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają w stanie Aktywnego leczenia (pozostają na aktywnej terapii) oraz uwzględniono koszty po pierwszym dwu-tygodniowym cyklu leczenia (a przed 52-tygodniem).

Tabela 23.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

*Koszt po 12. tygodniu

**Koszt różniący jedynie w 0.cyklu leczenia

Tabela 24.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

*Koszt po 12. tygodniu

**Koszt różniący jedynie w 0.cyklu leczenia

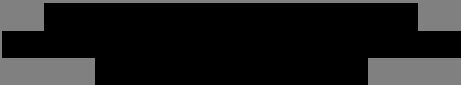
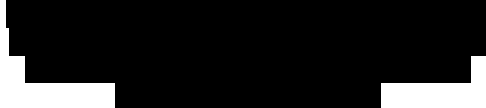
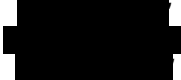

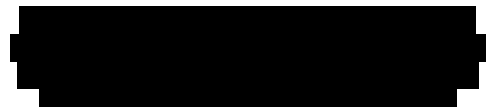
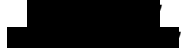
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami w perspektywie wspólnej.

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Wariant minimalny, maksymalny oraz alternatywny są kombinacjami różnych wartości dla poszczególnych stóp dyskonta.	Wytyczne AOTMiT
		max	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
		alter	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Próg opłacalności PLN/QALY	139 953	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	n/d		n/d	Założenie
Liczba tygodni w miesiącu	4,35	n/d		n/d	Założenie
Horyzont czasowy AE (w latach)	20	1		Testowanie horyzontu w okresie aktywnej terapii. Chorzy mogą być leczeni ADA+BSC maksymalnie przez okres 52 tygodni.	Rozdział 4.
Horyzont czasowy AE (w cyklach)	522	n/d		n/d	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Długość cyklu (w tygodniach)	2	n/d		n/d	Założenie
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (w latach)	36,23	min	34,90	Wariant minimalny i maksymalny średniego wieku chorego w momencie rozpoczęcia leczenia przyjęto na podstawie danych z badania PIONEER I oraz PIONEER II.	PIONEER I, PIONEER II
		max	37,80		
Liczba tygodni, po których następuje pierwsza ocena stanu zdrowia chorych	12	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
Liczba tygodni, po których następuje ponowna ocena stanu zdrowia chorych	26,09	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
Zawartość substancji czynnej w opakowaniu (mg)	80	n/d		n/d	Wykaz leków refundowanych
Dawkowanie leku w 0. cyklu leczenia (mg)	160	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
Dawkowanie leku od 1. cyklu leczenia (mg)	80	n/d		n/d	Wnioskowany Program lekowy
	■	■	■		
	■	■	■		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej				
Koszt podania leku w 0. cyklu leczenia (PLN)	486,72	min	108,16	Zawarte we wnioskowanym Programie lekowym zapisy dotyczące dawkowania w 0.
		max	973,44	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	216,32	cyklu leczenia wskazują na możliwość przyjęcia dawki dla tego cyklu w ciągu 1. dnia lub 2. dni. Przedstawione wartości dla wariantu minimalnego, maksymalnego oraz alternatywnego są kombinacjami liczby dni, w których podawany jest lek oraz kosztu świadczenia w ramach jakiego postawiono rozliczyć jego podanie: <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.</i>	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Koszt podania leku w 1. cyklu leczenia (PLN)	486,72	min	108,16	<i>Wnioskowany Program lekowy w 1. cyklu leczenia wskazuje na przyjęcie dawki odpowiedniej dla tego cyklu w ciągu jednego dnia. Koszt ten w wariacie minimalnym został rozliczony w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.</i>	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Koszt podania leku od 2. cyklu leczenia (PLN)	108,16		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Jednorazowy koszt kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego (PLN)	338,00		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>
Roczny koszt monitorowania lekiem Humira® (PLN)	778,75		n/d	n/d	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt jednorazowego monitorowania terapii PLC+BSC (PLN)	65,00	n/d	n/d	Zarządzenie Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby		Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby			Kod choroby			Kod choroby	
		Kod choroby	Kod choroby			Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby	Kod choroby
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016* PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem w wersji z RSS oraz bez RSS w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną).

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie progowej i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 9.

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

13. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

*Szczegółowy sposób liczenia znajduje się w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

13.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (wariant z RSS)

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

13.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

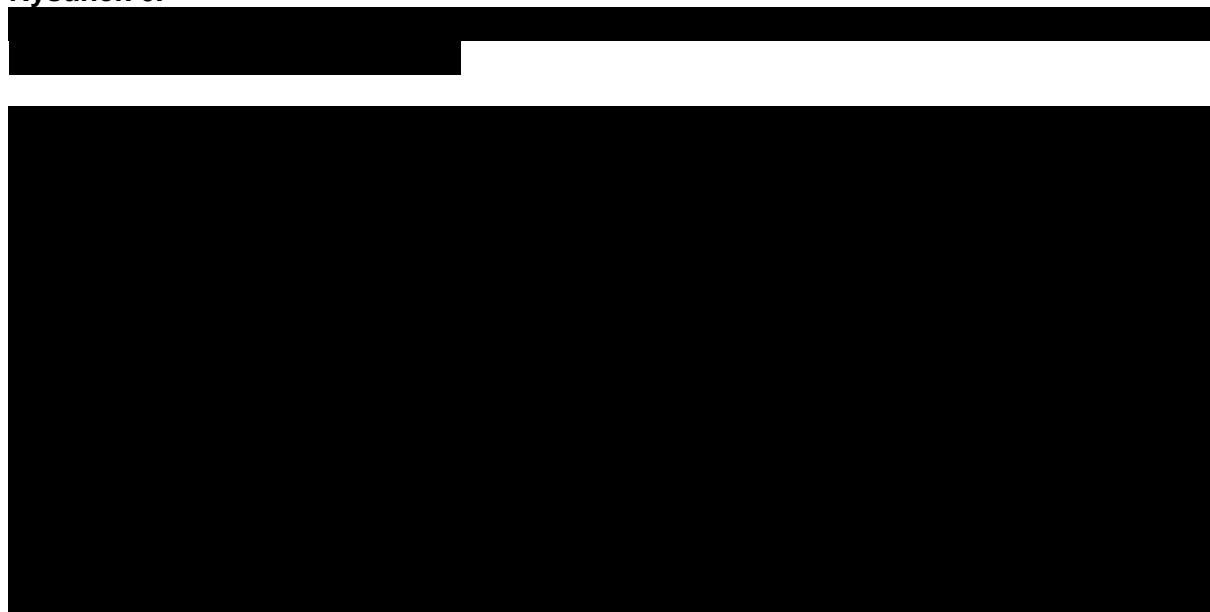
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 5.



Rysunek 6.



14. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.1.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

14.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne [NICE 2016 oraz Tappenden 2017], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 37.
Wyniki analizy z publikacji NICE 2016

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	Adalimumab	Najlepsze leczenie wspomagające	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	706 214,98	647 364,57	58 850,41
QALY	12,58	11,63	0,95
ICER (PLN/QALY)	62 075,99		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 5,0321

[Redacted content]

Tabela 38.
Wyniki analizy z publikacji *Tappenden 2017*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego
	Wynik inkrementalny (Adalimumab vs. Najlepsze leczenie wspomagające)
ICER (PLN/QALY) – min	143 414,85
ICER (PLN/QALY) – max	167 065,72

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 5,0321

[Redacted content]

14.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie odpowiedzi na leczenie oparte o macierze przejścia do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

W ramach *Analizy Klinicznej* odnaleziono publikację *Zouboulis 2015*, w której przedstawiono długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg co tydzień) + BSC w badaniu *PIONEER I* lub *PIONEER II* (do 36 tyg.) oraz fazie przedłużonej tych badań tj. jednoramiennym, otwartym badaniu *PIONEER OLE* (≥60 tyg.).

Według danych przedstawionych w publikacji *Zouboulis 2019*, po 48 tygodniach obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC odpowiedź HiSCR wystąpiła u 58,0% chorych. Dane dla 168 tygodni obserwacji także wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi HiSCR u znacznego odsetka chorych stosujących ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC – w populacji ogólnej odpowiedź odnotowano u 52,3% chorych. Średnia poprawa w zakresie liczby guzków zapalnych i ropni wynosiła u chorych kontynuujących stosowanie terapii ADA (w dawce 40 mg/tydz.) + BSC 45,5% i 32,8% odpowiednio dla 48 i 168 tygodni obserwacji. Wyniki z tej publikacji wskazują na utrzymującą się skuteczność terapii ADA w rozpatrywanej populacji chorych.

15. Ograniczenia i założenia

Ze względu na fakt, iż HS nie jest chorobą śmiertelną (zgodnie z *Analizą kliniczną*) w niniejszej analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Jest to okres, w którym wygasają modelowane krzywe odpowiedzi na leczenie.

Przyjęcie średniego wieku chorych w momencie rozpoczęcia leczenia na podstawie badania *PIONEER I* oraz *PIONEER II* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Z uwagi na wykazane w *Analizie klinicznej* istotne statystycznie różnice w skuteczności terapii pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *wnioskowanego Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów różniących oceniane technologie medyczne:

- ⊗ koszty leku;
- ⊗ koszty podania leku;
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia we *wnioskowanym Programie lekowym*;
- ⊗ koszty monitorowania.

W ramach 3 ostatnich z wyżej wymienionych kategorii kosztowych występuje niepewność związana z oszacowaniem dokładnej wartości tych kategorii. W przypadku kosztu podania leku w ramieniu ADA+BSC przyjęto założenie, że w zależności od cyklu leczenia koszty te będą zawierać się w ramach świadczeń: 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* oraz 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w*

trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (dokładny opis w rozdziale 8.2). W związku z brakiem pewności odnośnie kosztów podania leku parametry związane z tą kategorią kosztową uwzględniono w analizie wrażliwości. W przypadku kosztu kwalifikacji do leczenia we *wnioskowanym Programie Lekowym* w ramieniu ADA+BSC założono, że ze względu na duże podobieństwo sposobu kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* oraz do *Programu Lekowego B.47. – Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* (ICD-10 L 40.0) koszt kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* będzie równy kosztowi kwalifikacji do *Programu Lekowego B.47.* Podobnie ze względu na duże podobieństwo sposobu monitorowania leczenia w ramach *wnioskowanego Programu Lekowego* oraz w *Programie Lekowym B.33.* (zakres badań we *wnioskowanym Programie Lekowym* zawiera się w zakresie badań *Programu Lekowego B.33.*) przyjęto konserwatywne założenie, że koszt monitorowania we *wnioskowanym Programie Lekowym* będzie równy kosztowi monitorowania w *Programie Lekowym B.33.*

Kolejne ograniczenie związane jest ze sposobem szacowania kosztu monitorowania terapii PLC+BSC. Założono, że będzie ono przebiegać:

- ⊗ z tą samą częstotliwością jak w przypadku terapii adalimumabem, tj. po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a następnie (w przypadku kontynuowania leczenia) co pół roku;
- ⊗ w ramach świadczenia *Ambulatoryjna opieka specjalistyczna*;
- ⊗ w ramach świadczenia 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wymaga wykazania co najmniej 3 badań z listy świadczeń specjalistycznych W1. Lista W1 obejmuje wszystkie badania wymienione w ramach monitorowania terapii adalimumabem zgodnej z *wnioskowanym Programem Lekowym*. W związku z tym przyjęto, że w ramach monitorowania terapii PLC+BSC zostaną przeprowadzone co najmniej 3 spośród tych badań, przy czym zakres monitorowania terapii PLC+BSC nie będzie wykraczał poza zakres monitorowania terapii adalimumabem. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* świadczenie 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ma przypisaną wartość 65,00 PLN.

Z uwagi na fakt, że wszystkie koszty różniące rozpatrywane scenariusze są ponoszone przez płatnika publicznego (świadczeniobiorca nie ponosi kosztów terapii) uznano, że wyniki analizy kosztów uzyskane dla perspektywy wspólnej są tożsame z analogicznymi wynikami analizy

kosztów oszacowanymi dla perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W związku z tym w opisach nie rozróżniono osobnych wyników dla tych 2 perspektyw.

W niniejszej analizie założono istnienie 3 potencjalnych stanów, w jakich może znaleźć się chory na HS:

1. Odpowiedź na leczenie;
 - Aktywne leczenie terapią ADA+BSC;
2. Brak odpowiedzi na leczenie;
3. Zgon.

Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość. W związku z tym, iż preferowaną przez NICE skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. Ostatecznie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *PIONEER II* ponieważ było to jedyne badanie, w którym jakość życia uzyskiwaną w wyniku leczenia adalimumabem i PLC oszacowano w skali EQ-5D oraz na podstawie *NICE 2016*. Dokładny opis szacowania jakości życia w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3. Należy zauważyć, że w wyniku przyjętego sposobu estymacji te oszacowania stanowią pewne ograniczenie analizy, wiążą się z niepewnością co do ich zgodności z rzeczywistością, w związku z czym dla obliczonych wartości jakości życia dla poszczególnych stanów przeprowadzono analizę wrażliwości.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

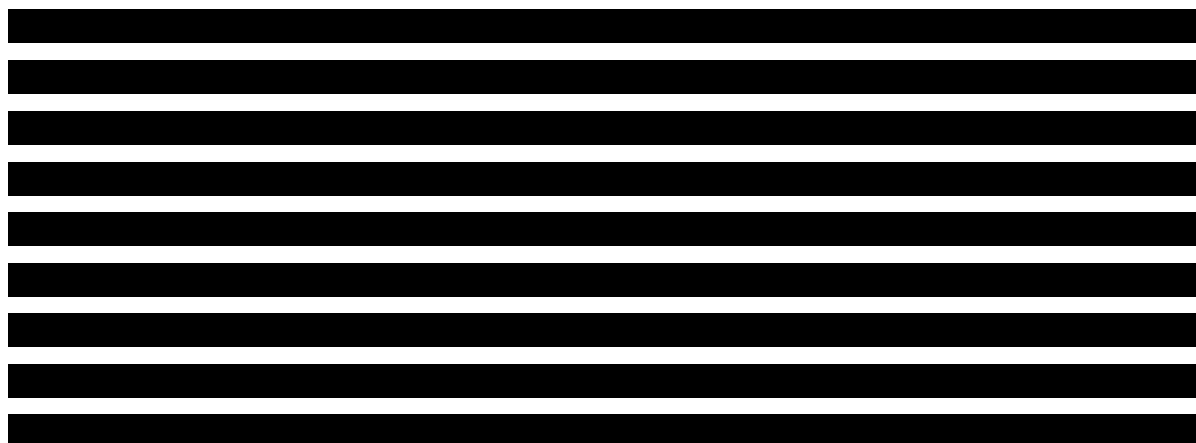
16. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania adalimumabu względem najlepszego leczenia wspomagającego w leczeniu chorych na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe. Wykorzystano

technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model wykonany de novo. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) tożsamej z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta) w 20-letnim horyzoncie czasowym.



Finansowanie adalimumabu u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe.

17. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 18.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *NICE 2016* oraz

Tappenden 2017, w których pokazane są wyniki opłacalności stosowania adalimumabu w porównaniu do BSC w omawianym problemie zdrowotnym.

Raport *NICE 2016* przedstawia analizę ekonomiczną opartą na dwóch badaniach: *PIONEER I* oraz *PIONEER II*, w których łącznie uczestniczyło 633 chorych. W badaniach tych porównywano skuteczność działania adalimumabu oraz placebo u osób, u których stwierdzono czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim co najmniej rok przed rozpoczęciem badania, jednocześnie odpornych na leczenie doustnymi antybiotykami. Obydwa badania kliniczne zostały podzielone na dwa okresy, okres A trwający 12 tygodni oraz okres B trwający 24 tygodnie. W obydwu badaniach chorych rozmieszczono losowo pomiędzy grupę przyjmującą adalimumab (40 mg tygodniowo) oraz placebo. Koszt terapii adalimumabem oraz najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) wyniósł odpowiednio 140 342,00 £ oraz 128 647,00 £, zaś inkrementalny koszt związany z terapią w analizie deterministycznej wyniósł 11 695,00 £ (58 850,41 PLN³). Wskaźnik liczby lat życia skorygowanych o jego jakość w przypadku terapii adalimumabem oraz najlepszego leczenia wspomagającego wyniósł odpowiednio 12,58 oraz 11,63 jednostek QALY, zaś inkrementalne QALY wyniosło 0,95. Zatem inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) za 1 jednostkę QALY wyniósł 12 336 £ (62 075,99 PLN).

Publikacja *Tappenden 2017* opiera się na wcześniej omawianym opracowaniu *NICE 2016*, podchodząc do niego krytycznie jako niezależna grupa oceniająca (Evidence Review Group), głównie zarzucając autorom niewłaściwe podejście do obliczanych kosztów terapii. Po wprowadzeniu zmian w parametrach analizy stwierdzono, że adalimumab przyniósł znaczne korzyści w porównaniu do placebo, które nie zostały przedstawione w długim okresie. Stwierdzono również, że maksymalny ICER dla adalimumabu w porównaniu z BSC waha się pomiędzy 28 500 £ (143 414,85 PLN) a 33 200 £ (167 065,72 PLN) za 1 jednostkę QALY, jednak może być niższy.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to

³ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 27.02.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,0321 PLN

zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

18. Załączniki

18.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

18.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na HS ;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do Analizy klinicznej.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

18.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 39.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2019

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

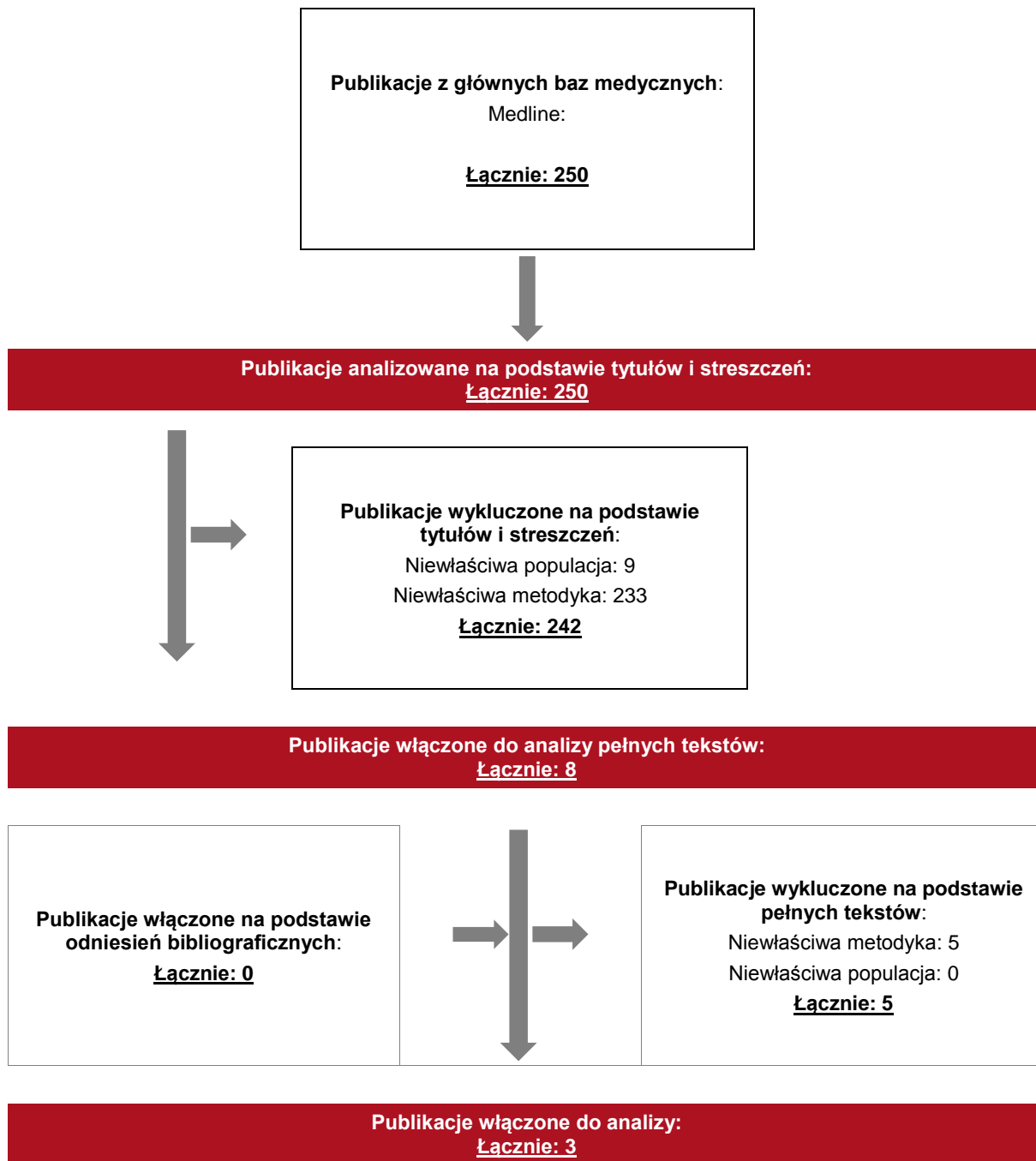
18.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



18.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 250 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

18.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Matusiak 2010*, *Vinding 2014*, *Riis 2016*.

Celem publikacji *Matusiak 2010* było określenie wpływu ropni mnogich gruczołów apokrynowych na szerokie spektrum czynników psychofizycznych. Badanie przeprowadzono na grupie 54 chorych, w wieku 16-65 lat z aktywnym, ale stabilnym przebiegiem HS. Poproszono chorych o wypełnienie następujących kwestionariuszy: Dermatology Life Quality Index (DLQI), Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF), Evers et art. "6-Item Scale", EQ-5D, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT-F) i Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form (Q-LES-Q-SF). Rezultaty podzielono ze względu na płeć, stadium choroby i jej lokalizację. Szczegółowe wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D znajdują się w tabeli (Tabela 40.). Analizę statystyczną przeprowadzono używając testów: U Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa oraz współczynnika korelacji rang Spearmana. Wyniki podkreśliły istotny wpływ choroby na szerokie spektrum psychofizycznych aspektów i zaburzeń związanych z jakością życia u pacjentów. Postęp choroby wydaje się być najważniejszym czynnikiem wpływającym ujemnie na samopoczucie pacjenta. Zauważono, że położenie odbytowe najbardziej pogorsza jakość życia chorych na ropnie mnogie gruczołów apokrynowych.

W badaniu *Vinding 2014* zbadano HRQoL osób cierpiących na choroby dermatologiczne, rozsyłając kwestionariusze do 15 177 osób wśród całej populacji, na podstawie których zidentyfikowano poszczególne choroby. Następnie wydzielono dwie grupy, 180 chorych oraz 259 osób w grupie kontrolnej, pośród których następnie zbadano poziom życia za pomocą

DLQI, Skindex-29 oraz EQ-5D. W grupie chorych zidentyfikowano 27 osób chorujących na HS, wyniki kwestionariusza EQ-5D przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40.). Spośród wszystkich 5 chorób dermatologicznych przedstawionych w badaniu najgorszy wynik zdrowotny uzyskali chorzy na HS.

W publikacji *Riis 2016* populacją docelową byli wyłącznie chorzy na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych. Badanie przeprowadzono w Niemczech na 421 osobach, przy czym każdy z chorych włączonych do badania musiał wypełnić kwestionariusz EQ-5D 2 razy, na początku badania oraz po 2 miesiącach. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 294 osoby, które podzielono na 7 grup wiekowych. Następnie wyniki każdej z grup porównano do wyników populacji generalnej. W każdej z grup można było zaobserwować znaczący spadek jakości życia w porównaniu do populacji generalnej, z wyjątkiem grupy wiekowej 65-74, w której odnotowano spadek jakości życia, jednak nie tak drastyczny jak w pozostałych grupach wiekowych. Zauważono, że spadek jakości życia u chorych na HS nie wzrasta wraz z wiekiem, spekulując, iż może to być związane ze spadkiem intensywności choroby wraz z wiekiem.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby/grupa wiekowa	Jakość życia	Zakres zmienności/odchylenie standardowe	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Matusiak 2010</i>	EQ-5D	Hurley I	0,800	± 0,150 [^]	13
		Hurley II	0,700	± 0,100 [^]	29
		Hurley III	0,350	± 0,330 ^{^*}	12
<i>Vinding 2014</i>	EQ-5D	n/d	0,818	0,739-0,896 ^{**}	27
<i>Riis 2016</i>	EQ-5D	18-24	0,730	± 0,262 [^]	17
		25-34	0,663	± 0,283 [^]	67
		35-44	0,698	± 0,241 [^]	87
		45-54	0,710	± 0,263 [^]	79
		55-64	0,731	± 0,199 [^]	31
		65-74	0,809	± 0,114 [^]	14
		>75	0,162	n/d	1
Ogółem		0,705	± 0,250 [^]	294	

[^]Odchylenie standardowe

^{*}prawdopodobieństwo testowe p<0,01; ^{**}95% CI

18.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

18.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. Hidradenitis Suppurativa);
- ⊗ **interwencja:** adalimumab (ADA);
- ⊗ **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
 - ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

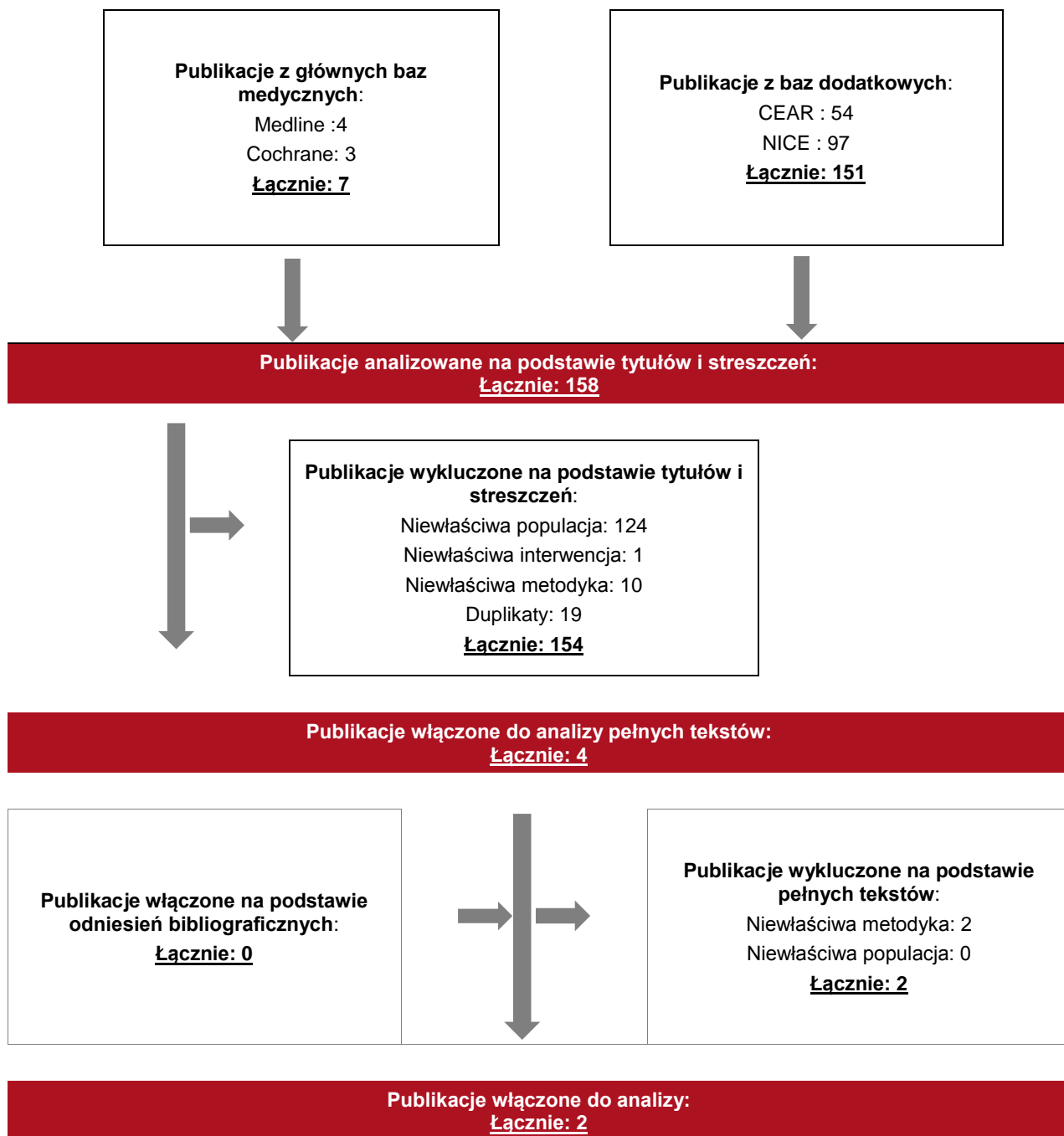
18.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 18.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



18.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 158 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacje
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 54 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 97 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje: *NICE 2016* oraz *Tappenden 2017*, w których pokazane są wyniki opłacalności stosowania adalimumabu w porównaniu do BSC w omawianym problemie zdrowotnym.

18.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 2 analizy ekonomiczne, w których pokazane były wyniki opłacalności stosowania adalimumabu w porównaniu z BSC w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 17.).

18.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Wykazu leków refundowanych* ustalono, że lek Humira® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej *1050.1 blokery TNF – adalimumab* w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz w postaci roztworu we fiolkach do wstrzykiwań za pomocą strzykawek. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Humira® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej *1050.1*.

Należy w związku z tym przyjąć, że zapisy art. 15 ust. 2 oraz ust. 3 *Ustawy o refundacji* nie znajdują zastosowania w tym przypadku. Nie istnieją bowiem żadne inne leki obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej.

18.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 43.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 18.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego	TAK, rozdział 12.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d (w ramach analizy wykonywano analizę CUA, a nie analizę CMA)
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	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;	n/d
8.3.	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.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 15.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 18.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

19. Spis tabel

Tabela 1. Koszty terapii naliczane w wymienionych stanach w modelu w obu ramionach analizy	21
Tabela 2. Parametry rozkładów dopasowanych do tablic trwania życia wraz z oszacowaniem błędu RMSE	22
Tabela 3. Macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC z badania <i>PIONEER II</i>	24
Tabela 4. Macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC z badania <i>PIONEER I</i>	25
Tabela 5. Macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC ze złączonych danych z badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	25
Tabela 6. Macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC z badania <i>PIONEER II</i> bez korekty ogona	25
Tabela 7. Macierz przejścia dla aktywnego leczenia ADA+BSC z badania <i>PIONEER II</i>	26
Tabela 8. Macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC z badania <i>PIONEER I</i>	27
Tabela 9. Macierz przejścia dla ramienia ADA+BSC ze złączonych danych z badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	28
Tabela 10. Macierz przejścia dla PLC+BSC z badania <i>PIONEER II</i>	28
Tabela 11. Macierz przejścia dla ramienia PLC+BSC z badania <i>PIONEER I</i>	29
Tabela 12. Macierz przejścia dla ramienia PLC+BSC ze złączonych danych z badań <i>PIONEER I</i> i <i>PIONEER II</i>	29
Tabela 13. Zmiana ogólnego stanu zdrowia w skali EQ-5D i EQ-5D VAS w porównaniu z wynikiem początkowym	31
Tabela 14. Jakość życia chorych w skali EQ-5D z publikacji <i>NICE 2016</i>	31
Tabela 15. Warianty minimalny, maksymalny i średni jakości życia	32

Tabela 16. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	34
Tabela 17. Dawkowanie leku <i>Humira</i> ® uwzględnione w analizie.....	36
Tabela 18. Ceny leku uwzględnione w analizie (PLN)	37
Tabela 19. Koszt leku <i>Humira</i> ® w terapii adalimumabem w kolejnych cyklach leczenia	37
Tabela 20. Koszt podania leku <i>Humira</i> ® w terapii adalimumabem w kolejnych cyklach leczenia	38
Tabela 21. Koszt monitorowania terapii adalimumabem.....	42
Tabela 22. Zestawienie kosztów monitorowania terapii PLC+BSC	43
Tabela 23. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	43
Tabela 24. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	44
Tabela 25. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	45
Tabela 26. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	51
Tabela 27. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	52
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	53
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA+BSC vs PLC+BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	55
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA+BSC vs PLC+BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	58

Tabela 31. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	62
Tabela 32. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS	63
Tabela 33. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS	64
Tabela 34. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	65
Tabela 35. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (wariant z RSS)	66
Tabela 36. Raport z walidacji wewnętrznej	69
Tabela 37. Wyniki analizy z publikacji <i>NICE 2016</i>	71
Tabela 38. Wyniki analizy z publikacji <i>Tappenden 2017</i>	72
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	81
Tabela 40. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	84
Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	86
Tabela 42. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	86
Tabela 43. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	90

20. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	20
Rysunek 2. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w ramieniu ADA+BSC, dopasowanie modelowanej krzywej do danych z badania <i>PIONEER II</i>	24
Rysunek 3. Prawdopodobieństwo aktywnej terapii w ramieniu ADA+BSC, dopasowanie modelowanej krzywej do danych z badania <i>PIONEER I</i>	27
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo aktywnej terapii w ramieniu PLC+BSC, dopasowanie modelowanej krzywej do danych z badania <i>PIONEER II</i>	29
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości	67
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w wariancie z RSS	68
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	82
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	88

21. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Humira® (adalimumab) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe – Analiza kliniczna
Analiza problemu decyzyjnego	i in., Humira® (adalimumab) w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u chorych od 12 r.ż. z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe – Analiza problemu decyzyjnego
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
Cosmatos 2012	Cosmatos I., Matcho A., Weinstein R. I in., <i>Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States</i> , Journal of the American Academy of Dermatology, 2012, 68(3):412-9
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
GUS	Główny Urząd Statystyczny, http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html (data dostępu: 05.03.2019r.)
Kimball 2016	Kimball A.B., Okun M.M., Williams D.A. I in., <i>Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa</i> , The New England Journal of Medicine 2016;375:422-34
Kurs GBP	Narodowy Bank Polski, https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a041z190227 (data dostępu 27.02.2019)
Matusiak 2010	Matusiak L., Bieniek A., Szepietowski J.C., <i>Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa</i> , Acta Derm Venereol. 2010 May;90(3):264-8.
NICE 2016	National Institute for Health Care Excellence, <i>Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa</i> , Technology appraisal guidance, 2016
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
PIONEER I	<i>Efficacy and Safety Study of Adalimumab in Treatment of Hidradenitis Suppurativa (PIONEER I)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468207 (data dostępu: 21.02.2019)
PIONEER II	<i>Efficacy and Safety Study of Adalimumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa (PIONEER II)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468233 (data dostępu: 21.02.2019)
PIONEER OLE	<i>Open-label Study of the Safety and Efficacy of Adalimumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa (PIONEER OLE)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01635764 (data dostępu: 21.02.2019)
Program lekowy leczenia łuszczycy plackowatej	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (ICD-10 L 40.0) regulowany załącznikiem B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.
Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów	Program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (ICD-10 M 05, M 06, M 08) regulowany załącznikiem B.33 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Riis 2016	Riis P.T., Vinding G.R., Ring H.C., i in., Disutility in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D., <i>Acta Derm Venereol.</i> 2016 Feb;96(2):222-6
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Tappenden 2017	Tappenden P., Carroll C., Stevens J.W. i in., <i>Adalimumab for Treating Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal</i> , <i>Pharmacoeconomics</i> , 2017, 35(8):805-815
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vinding 2014	Vinding G.R., Knudsen K. M., Ellervik C., i in., Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. <i>Dermatology.</i> 2014, 228(3):261-8
Wnioskowany program lekowy	Leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 7/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zouboulis 2015	Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L. i in., European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2015 Apr;29(4):619-44
Zouboulis 2019	Zouboulis C.C.; Okun M.M.; Prens E.P.; i in., <i>Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study</i> , <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2019, 80 (1) (pp 60-69.e2)