

Produkt leczniczy Cosentyx[®] (sekukinumab)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z *hidradenitis suppurativa*
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, czerwiec 2023



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. CEL ANALIZY.....	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO COSENTYX [®]	8
1.3. METODYKA.....	9
1.3.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	9
1.3.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
1.3.3. Perspektywa	11
1.3.4. Horyzont czasowy.....	11
1.3.5. Technika analityczna.....	11
1.3.6. Dyskontowanie	12
1.3.7. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	12
1.4. MODEL EKONOMICZNY	13
1.4.1. Opis modelu	13
1.4.2. Główne założenia modelu	14
1.4.3. Parametry modelu.....	16
1.4.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z HS w modelu	16
1.4.3.2. Dane kliniczne.....	17
1.4.3.3. Śmiertelność.....	19
1.4.3.4. Koszty i zużycie zasobów	19
1.4.3.5. Współczynnik <i>compliance</i>	22
1.4.3.6. Użyteczności	22
1.4.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	22
1.5. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	24
1.6. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	25
1.6.1. Analiza podstawowa.....	25
1.6.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	25
1.6.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości	25
1.6.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości	27
1.7. WALIDACJA MODELU.....	29
1.8. OGRANICZENIA, Dyskusja i wnioski	30
2. ZAŁĄCZNIKI	32
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	32
2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	32
2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	33
2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	33
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	34
2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności	34
2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności	34
2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności	34

2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności	35
2.3. PRAWDOPODOBIENSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ.....	37
2.4. BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU DLA HS.....	38
■	39
3. PIŚMIENNICTWO	40
4. SPIS TABEL	42
5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	43

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	czerwiec 2023	

AUTORZY - Instytut Arcana

██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Adaptacja modelu Przegląd analiz ekonomicznych Wyszukiwanie użyteczności Opracowanie dokumentu
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Opracowanie dokumentu Koordynacja prac
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 4 ekspertów klinicznych w dziedzinie dermatologii mających doświadczenie w leczeniu hidradenitis suppurativa w Polsce.

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [13]. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych niezany.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
EQ-5D	Europejski kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>)
HISCR	odpowiedź kliniczna u chorych na HS (ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>)
HRQL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HS	<i>Hidradenitis suppurativa</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IHS-4	Międzynarodowa skala służąca do oceny nasilenia HS (ang. <i>International HS Severity Scoring System</i>)
kg	Kilogram
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
mg	Miligram
m.c.	Masa ciała
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Op.	Opakowanie
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
Pkt.	Punkt
PL	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
q4w	Schemat podania leku co 4 tygodnie
q2w	Schemat podania leku co 2 tygodnie
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEC	Sekukinumab
SOC	Standardowe postępowanie terapeutyczne (ang. <i>standard of care</i>)
SpA	Spondyloartropatia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia do refundacji terapii sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx) w leczeniu *hidradenitis suppurativa* (HS) o nasileniu umiarkowanym i ciężkim u dorosłych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią osoby dorosłe (w wieku ≥ 18 lat) z obecną czynną umiarkowaną lub ciężką postacią *hidradenitis suppurativa* definiowaną jako występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub nasilenie choroby w skali IHS-4 ≥ 4 , którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EHSF (*The European Hidradenitis Suppurativa Foundation*).

Opłacalność stosowania wnioskowanego leku została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W analizie podstawowej porównywanymi strategiami terapeutycznymi były: sekukinumab w dawce 300 mg w schemacie comiesięcznym (co 4 tygodnie) oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej, czyli standardowe postępowanie terapeutyczne (SOC). Wykorzystano otrzymany od Zleceniodawcy model Markowa, który uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej (uzyskanie odpowiedzi rozumiane jako co najmniej 50% redukcja liczby zmian zapalnych, brak odpowiedzi, zgon). Założenia modelowania były podyktowane zapisami proponowanego programu lekowego dla HS oraz dostępnością danych klinicznych. Bazowano również na opiniach ekspertów medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne oraz z perspektywy wspólnej płatników, ale z uwagi na założenia analizy nie rozróżniono osobnych wyników dla uwzględnionych perspektyw, a koszty całkowite oszacowano jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty sekukinumabu, koszty podania leku biologicznego, koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym oraz koszty monitorowania pacjenta z HS (w programie lekowym i poza programem). W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną (DSA) i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie sekukinumabu w leczeniu HS w ramach programu lekowego wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym wynosi 0,44 QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) w przypadku stosowania SEC+SOC w porównaniu z SOC wyniósł [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie sekukinumabu w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, ale bardziej efektywną w porównaniu do obecnego postępowania terapeutycznego.

Współczynnik ICUR [REDACTED] (175 926 PLN/QALY), niemniej jednak przy jego interpretacji należy uwzględnić specyfikę rozważanego problemu decyzyjnego (HS jest chorobą rzadką, dla której nie ma obecnie refundowanego leczenia farmakologicznego, a z perspektywy NFZ koszt komparatora tzn. SOC ogranicza się jedynie do kosztów wizyt u specjalisty).

Wnioski końcowe

Hidradenitis suppurativa jest ciężką, przewlekłą, zapalną, nawrotową i wyniszczającą dermatozą mieszków włosowych. Objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych o charakterze podskórnych guzków z tendencją do wytwarzania ropni, przetok i bliznowacenia [21]. Jest to choroba rzadka, której leczenie to proces wieloetapowy, wymagający udziału różnych specjalistów – lekarza rodzinnego, dermatologa i chirurga, a także sumienności pacjenta w przestrzeganiu zaleceń oraz niekiedy długotrwałym przyjmowaniu leków. W przypadkach niereagujących na standardowe leczenie pacjenci nie mają dostępu do skutecznego leczenia.

Obecnie istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej i refundowanej terapii. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych, żaden lek nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego dla pacjentów z HS.

Eksperti wskazują, że HS przy prawidłowym leczeniu farmakologicznym daje możliwość długotrwałej remisji. Prof. J. Narbutt (pełniący funkcję Konsultant Krajowego w momencie opracowywania analizy) podkreśla, że leczenie HS lekami biologicznymi jest najskuteczniejszą formą terapii, powszechnie stosowaną na świecie, hamującą proces chorobowy i dającą pacjentom szanse na lepsze życie. Aby z terapii mogła skorzystać większa grupa pacjentów konieczne i niezbędne jest wprowadzenie rozwiązań systemowych i finansowania leczenia w programie lekowym [25].

Sekukinumab jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną dla pacjentów z umiarkowanym i ciężkim HS. Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa SEC oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie sekukinumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia do refundacji terapii sekukinumabem

- produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz./ 2 wstrz.,
- produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg/2 ml, 1 wstrz.

w leczeniu *Hidradenitis suppurativa* (HS) o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2) u dorosłych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.3.1).

Efektywność kosztów i efektów sekukinumabu (Cosentyx®) oceniono w ramach analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były sekukinumab wraz ze standardowym postępowaniem terapeutycznym (SEC+SOC) oraz SOC.

Obecnie w Polsce brak jest opcji terapeutycznych refundowanych w leczeniu HS i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Sekukinumab ma szansę zostać pierwszą technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej refundowaną w omawianym wskazaniu rzadkim. Terapia sekukinumabem jest już finansowana ze środków płatnika publicznego (NFZ) w leczeniu pacjentów z łZS (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3), ZZSK (ICD-10: M45), SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0). Jego profil bezpieczeństwa jest znany i spójny we wszystkich wskazaniach.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx® (opakowania 150 mg/ml i 300 mg/ml) wnioskuje o uzyskanie finansowania sekukinumabu w ramach nowego programu lekowego dla pacjentów z HS (ICD-10 L73.2) [12]. Cena zbytu netto pozostanie na poziomie zgodnym z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [11].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli podsumowano wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Cosentyx®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w ramach programu lekowego dla HS

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa produktu	Cosentyx®
Nazwa międzynarodowa	Sekukinumab
Postać i dawka produktu leczniczego, zawartość opakowania jednostkowego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz./ 2 wstrz. ▪ roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrz.
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1180.0, Sekukinumab
Cena zbytu netto [PLN]	Cena zbytu netto na aktualnie obowiązującym poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 093,86 PLN za opakowanie Cosentyx® 150 mg/ml, 2 amp.-strz/ 2 wstrz. ▪ 4 093,86 PLN za opakowanie Cosentyx® 300 mg, 1 wstrz. Uzasadnienie w rozdziale 2.5.

Szczegółowe informacje/ uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Cosentyx® [7]

1.3. Metodyka

1.3.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [5] oraz analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cosentyx® [4] lek jest wskazany w leczeniu czynnego hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla programu lekowego „Leczenie hidradenitis suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)” jest zgodna z ww. wskazaniem rejestracyjnym. Są to dorosłe osoby z czynnym HS o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, które przestały reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EHSF (ang. *European Hidradenitis Suppurativa Foundation*).

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab), dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań (150 mg/ml; 300 mg/ml).

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ. Hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab obniża miejscowe markery zakażenia [4].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cosentyx® [4] zalecana dawka SEC w leczeniu HS to 300 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie jako comiesięczna dawka podtrzymująca. Na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej dawkę podtrzymującą można zwiększyć do 300 mg podawanych co 2 tygodnie.

Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego po 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

Tabela 2. Dawkowanie sekukinumabu u dorosłych z HS

Parametr	Wartość
Zalecana dawka początkowa	300 mg w tygodniach 0., 1., 2., 3. i 4.
Dawka podtrzymująca	300 mg/miesiąc*

*niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z przyjmowania 300 mg SEK co 2 tygodnie

Leczenie sekukinumabem nie wyklucza stosowania dotychczasowego standardowego leczenia. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [5].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Opcje terapeutyczne w HS obejmują leczenie farmakologiczne oraz procedury zabiegowe połączone z modyfikacją stylu życia. Z racji tego, że HS jest chorobą o podłożu zapalnym, leczenie farmakologiczne skupia się głównie na redukcji tego procesu. Właściwy dobór terapii zależy w dużej mierze od stopnia nasilenia klinicznego choroby. Postacie bardziej zaawansowane wymagają leczenia ogólnego. W umiarkowanym i ciężkim nasileniu HS w stanie zapalnym stosowane są głównie antybiotyki ogólnoustrojowe. Do innych metod leczenia należą retinoidy, leczenie hormonalne, immunosupresanty, glikokortykosteroidy stosowane systemowo, laseroterapia, fototerapia oraz leczenie chirurgiczne. Leki biologiczne nie stanowią obecnie powszechnej praktyki w Polsce.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinno być zatem standardowe postępowanie terapeutyczne (SOC), obejmujące m.in. klasyczną terapię systemową (głównie antybiotykoterapię). Eksperti kliniczni biorący udział w konsultacjach w trakcie prac nad niniejszą analizą potwierdzili wybór komparatora [13]. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

Efekty (O)

Głównym celem leczenia HS jest zahamowanie procesu zapalnego przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych. W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [6] oraz zapisy proponowanego programu lekowego, w niniejszej analizie jako punkt istotny klinicznie możliwy do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono HiSCR, tzn. wykorzystano rozkład pacjentów z uzyskaną odpowiedzią definiowaną jako co najmniej 50% redukcja wyjściowej liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni).

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii sekukinumabem (SEC+SOC) zamiast komparatorem (SOC).

1.3.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA [3] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej analizy – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna opiera się na otrzymanym do Zleceniodawcy modelu, który został opracowany w programie *Microsoft Excel*. Do modelu dołączony jest dokument zawierający szczegółowy opis jego struktury i przyjętych założeń – HS Global CE Model Report [1]. Istniejący model dostosowano do lokalnych uwarunkowań i zapisów proponowanego programu lekowego dla HS.

1.3.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [14] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (perspektywa płatnika publicznego, Narodowego Funduszu Zdrowia) – perspektywa płatnika;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (płatnika publicznego i pacjenta).

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Z uwagi na fakt, że koszty SOC stanowią koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora (koszty nieróżniące), a wszystkie koszty różniące są ponoszone przez płatnika publicznego (pacjent nie ponosi kosztów zakupu i podania leku biologicznego oraz diagnostyki i monitorowania leczenia) uznano, że wyniki analizy z obu perspektyw są tożsame. W związku z powyższym nie rozróżniono osobnych wyników dla uwzględnionych perspektyw, a koszty całkowite oszacowano jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

Rozważana choroba (HS) to schorzenie ciężkie, przewlekłe i nawrotowe, a zapisy wnioskowanego programu lekowego nie ograniczają czasu terapii SEC w przypadku, gdy jest ona skuteczna i zgodna z decyzją lekarza. W związku z powyższym modelowanie przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego.

1.3.5. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [14] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W randomizowanych badaniach klinicznych SUNSHINE/SUNRISE (publikacja Kimball 2023 [24]) oceniano skuteczność leczenia sekukinumabem względem grupy kontrolnej stosującej placebo (PL) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim HS. Pierwszorzędnym punktem końcowym w SUNSHINE/SUNRISE była odpowiedź na leczenie wg HiSCR zdefiniowana jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok podczas 16 tygodni leczenia. W zakresie odpowiedzi na leczenie wg HiSCR odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem. Również w odniesieniu do licznych drugorzędowych punktów końcowych, takich jak m.in. odpowiedź na leczenie (AN50), zaostrzenia choroby, zmiana liczby ropni i guzków zapalnych, redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30, poprawa jakości życia, wykazano istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną na korzyść ocenianej interwencji.

W analizie ekonomicznej, w celu uwzględnienia efektów klinicznych (odpowiedź wg HiSCR) oraz wpływu ocenianej opcji terapeutycznej na jakość życia pacjentów z rozważanej populacji (HS), opłacalność stosowania leku Cosentyx® została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem analizy CUA jest współczynnik ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności (patrz rozdział 1.3.7).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną – OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*, oraz probabilistyczną – PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modeli związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [14] nie ma zastosowania z uwagi na brak technologii lekowych refundowanych w omawianym wskazaniu (HS). Standardowa terapia HS głównie opiera się na stosowaniu leków nierefundowanych przez płatnika w HS.

Warto dodać, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badania typu *head-to-head* (SUNSHINE/SUNRISE) dowodzące wyższości zastosowania sekukinumabu nad standardowym leczeniem HS, a zatem odnaleziono badania kliniczne pozwalające na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem.

1.3.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [3, 14]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [14] oraz z Wytycznymi HTA [3].

1.3.7. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z komunikatem Prezesa AOTMiT wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość obowiązująca na dzień zakończenia analizy ekonomicznej wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN) [10].

1.4. Model ekonomiczny

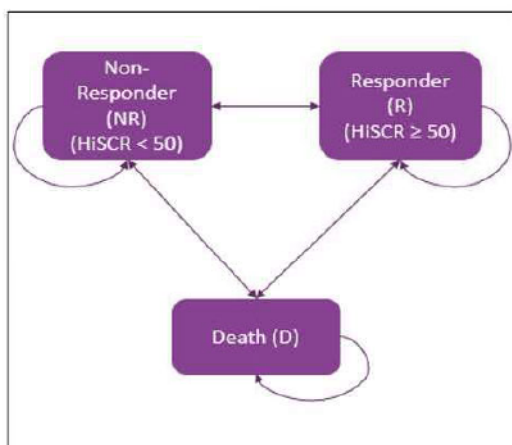
1.4.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania sekukinumabu (produkt leczniczy Cosentyx®) w porównaniu do leczenia standardowego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci HS wykorzystano otrzymany od Zleceniodawcy i skonstruowany w programie *Microsoft Office Excel* prosty model Markowa, do którego dołączony jest dokument zawierający szczegółowy opis jego struktury i przyjętych założeń – HS Global CE Model Report [1]. Schemat modelu jest oparty na zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego [22, 23].

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia (Rysunek 1):

- *Responder (R)* – osiągnięcie odpowiedzi na leczenie tzn. $HiSCR \geq 50$,
- *Non-responder (NR)* – brak odpowiedzi na leczenie tzn. $HiSCR < 50$,
- *Death (D)* – zgon, stan terminalny.

Rysunek 1. Diagram modelu



Stany zdrowia są definiowane i kategoryzowane na podstawie procentowej poprawy HiSCR ($HiSCR < 50$ i $HiSCR \geq 50$) w stosunku do wartości wyjściowych. Ta definicja została uwzględniona w modelu, ponieważ HiSCR 50 jest głównym punktem końcowym w badaniach klinicznych SUNSHINE/SUNRISE oraz stanowi główne kryterium oceny skuteczności klinicznej w proponowanym programie lekowym (warunek na uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie). Wskaźniki odpowiedzi na leczenie są oceniane na koniec każdego 4-tygodniowego cyklu.

Parametry modelu były uwarunkowane dostępnością danych klinicznych oraz sposobem przedstawienia wyników dotyczących skuteczności uwzględnionych w analizie interwencji. Schemat postępowania (w tym przejścia pomiędzy stanami) jest zdeterminowany przez proponowane zasady finansowania SEC, dlatego też model uwzględnia fazę indukcyjną (początkowe 16 tygodni leczenia), po której następuje długoterminowa faza podtrzymująca.

Modelowanie przepływu pacjentów

Pacjenci rozpoczynają symulacje od leczenia SEC+SOC lub SOC w fazie indukcyjnej. Czas trwania fazy indukcyjnej jest zgodny z okresem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego dla rozważanych interwencji. Wszyscy pacjenci są stale oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie co 4 tygodnie (tj. na koniec każdego cyklu), zgodnie z punktem czasowym pomiaru odpowiedzi w badaniach klinicznych, lecz kontynuują leczenie niezależnie od uzyskanej kategorii odpowiedzi do 16 tygodnia.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego dla HS kontynuacja leczenia SEC uzależniona jest od uzyskanych efektów klinicznych. Po 16 tygodniach terapii następuje ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Adekwatną odpowiedź na leczenie, warunkującą dalsze leczenie w programie, określono jako co najmniej 50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni i/lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia. Dodatkowy zapis o możliwości utraty odpowiedzi na leczenie w przypadku wzrostu IHS-4 powyżej poziomu z wizyty kwalifikacyjnej do programu nie został zaimplementowany do modelu z uwagi na brak takich danych klinicznych. Nie stanowi to jednak znacznego ograniczenia, gdyż można przypuszczać, że pacjenci ze wzrostem nasilenia choroby będą zawierać się w grupie osób z brakiem odpowiedzi na leczenie.

Pod koniec okresu indukcji pacjenci uznani za odpowiadających na leczenie SEC (w stanie $HiSCR \geq 50$) kontynuują leczenie w fazie podtrzymującej. Osoby niereagujące na leczenie (tj. osiągające $HiSCR < 50$) przerywają leczenie i przechodzą na leczenie standardowe (SOC). Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie SOC, po okresie indukcji przechodzą do stanu NR.

W fazie podtrzymującej pacjenci, którzy pozostają w trakcie leczenia biologicznego SEC, przechodzą między stanami zdrowia do 52 tygodnia (nie wpływa to na decyzję o kontynuacji leczenia). W 52 tygodniu następuje kolejna ocena odpowiedzi warunkująca pozostanie w terapii. Jest to zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego, według których, jeżeli terapia SEC jest kontynuowana to ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (± 30 dni), a utrata odpowiedzi na leczenie potwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących stanowi kryterium wyłączenia z programu. Przyjęcie 52 tyg. jako kluczowego punktu czasowego podyktowane jest również dostępnością danych klinicznych.

Po 52 tygodniach osoby spełniające warunek adekwatnej odpowiedzi w ramieniu SEC pozostają w tym stanie do końca horyzontu czasowego (terapia ciągła) lub do momentu przerwania leczenia.

U pacjentów, u których w momencie oceny efektów (16 i 52 tydz.) zastosowanego leczenia stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do SOC (tzn. do stanu zdrowia $HiSCR \leq 50$). Leczenie standardowe (SOC) dedykowane jest również dla pacjentów wycofanych z leczenia (np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych). Wycofanie z terapii SEC (niezależnie od kategorii odpowiedzi $HiSCR$) możliwe jest w każdym cyklu modelu. Pacjenci wycofani z leczenia SEC przechodzą do stanu SOC. U pacjentów z tej grupy nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii sekukinumabem. W każdym cyklu w modelu (w obu ramionach) możliwy jest zgon pacjenta. Przyjęto, że rozważana choroba oraz sposób jej leczenia nie ma wpływu na śmiertelność (ryzyko zgonu związane z wiekiem określono na podstawie tablic trwania życia populacji ogólnej).

1.4.2. Główne założenia modelu

Podsumowanie głównych założeń modelu ekonomicznego dla HS przedstawiono w poniższej tabeli. Parametry modelu zostały szczegółowo opisane w rozdziale 1.4.3.

Tabela 3. Podsumowanie i uzasadnienie głównych założeń modelu

Parametr modelu	Przyjęte wartości/założenia	Uzasadnienie
Struktura modelu	Model Markowa	Model ekonomiczny to model Markowa opracowany przy użyciu programu MS Excel. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3], które zalecają, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, przy zachowaniu szczególności koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych.

Parametr modelu	Przyjęte wartości/założenia	Uzasadnienie
Stany zdrowia	Odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi, zgon	<p>Model uwzględni trzy stany zdrowia (odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi, zgon). Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie HiSCR $\geq 50\%$ (co najmniej 50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni i/lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia) zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z opinią ekspertów, w modelu założono, że pacjenci, którzy zaprzestają leczenia SEC otrzymują leczenie standardowe SOC [13].</p> <p>Modelowany schemat przejścia pomiędzy stanami opiera się na zapisach wnioskowego programu lekowego i jest podyktowany dostępnością danych klinicznych (opis w rozdziale 1.4.1). Po okresie 52 tygodni pacjenci pozostają w tej samej kategorii odpowiedzi HiSCR, a przejścia między kategoriami odpowiedzi HiSCR nie są modelowane.</p>
Horyzont czasowy	Dożywotni	W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W modelu istnieje możliwość modyfikacji parametru.
Długość cyklu	4 tygodnie	<p>Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi.</p> <p>Długość cyklu została wybrana tak, aby była zgodna z czterotygodniowym okresem oceny z badań klinicznych. Dla uproszczenia przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie (13 cykli).</p> <p>Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego skuteczność interwencji poza momentami oceny odpowiedzi nie wpływa na decyzję o kontynuacji leczenia, jednakże rozkłady HiSCR 50 modelowane dla poszczególnych cykli mają znaczenie do określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów.</p>
Dawkowanie SEK	Pojedyncza dawka 300 mg podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg	W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [4] i zapisy proponowanego programu lekowego [12].
	Schemat: 300 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie jako comiesięczna dawka podtrzymująca (SECq4w)	W badaniach klinicznych SUNSHINE/SUNRISE [26] analizowano dwa schematy podań dawki podtrzymującej sekukinumabu: 300 mg co 4 tygodnie (SECq4w) i 300 mg co 2 tygodnie (SECq2w). Zgodnie z ChPL dla leku Cosentyx [®] [4] zalecana jest comiesięczna dawka podtrzymująca 300 mg (SECq4w). ChPL dopuszcza możliwość zwiększenia częstości do 300 mg podawanych co 2 tygodnie, gdyż niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści z przyjmowania częstszej dawki. Niemniej jednak brak jest szczegółowej charakterystyki pacjenta, u którego wskazane jest podanie dawki w odstępach dwutygodniowych. Ponadto nie jest określony moment zwiększenia częstości przyjęcia dawki podtrzymującej. Prawdopodobnie decyzję o zmianie schematu dawkowania podejmie lekarz biorąc pod uwagę różne czynniki wpływające na dalsze leczenie. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono schemat SECq4w.
Źródła danych dla parametrów modelu	Dane kliniczne: badania SUNSHINE/SUNRISE (publikacja <i>Kimball 2023</i> [24], materiały od Zleceniodawcy [1, 2])	<p>Na podstawie danych z badań klinicznych (<i>pooled analysis</i>) określono:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartości bazowe dotyczące charakterystyki pacjentów, parametry związane ze skutecznością (odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie) porównywanych interwencji (analiza podstawowa dla SECq4w); wycofanie z leczenia, użyteczności dla uwzględnionych stanów zdrowia. <p>Analiza kliniczna wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami SEC+SOC vs PL+SOC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji. W związku z powyższym, w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych (prawdopodobieństw poszczególnych AE, ich kosztów i wpływu na użyteczności).</p>
	Zapisy wnioskowanego programu lekowego	Model skonstruowano w oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego dla HS. Leczenie biologiczne w ramach programu trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

Parametr modelu	Przyjęte wartości/założenia	Uzasadnienie
	Konsultacje eksperckie	Na podstawie opinii ekspertów określono zużycie zasobów (monitorowanie leczenia). Konsultacje eksperckie przeprowadzono również w celu weryfikacji założeń modelu (wybór komparatora).
	Dane kosztowe: NFZ, MZ	Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r. (1 pkt.=1 PLN). Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.
Uwzględnione koszty	Koszty leczenia biologicznego, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego, koszty monitorowania leczenia	W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Biorąc pod uwagę trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedycznych (tj. koszty transportu chorego, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Koszty leczenia wspomagającego (SOC) oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.
Użyteczności	Dla uwzględnionych stanów zdrowia w zależności od stopnia uzyskanej odpowiedzi (HISCR)	Zgodnie z definicją odpowiedzi na leczenie w programie lekowym. Do modelowania wykorzystano rozkłady uzyskania odpowiedzi wg HISCR (odsetki pacjentów z HISCR ≥ 50 i HISCR <50) w dostępnych punktach czasowych, od których uzależniona jest zmiana użyteczności. Z uwagi na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy SEC+SOC vs PL+SOC w zakresie zdarzeń niepożądanych [6] w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono obniżenia użyteczności (<i>disutility</i>) związanego z ich wystąpieniem.
Śmiertelność	Ryzyko zgonu w populacji ogólnej	Założono, że w każdym momencie czasowym modelu z równym prawdopodobieństwem dla porównywanych opcji terapeutycznych może wystąpić zgon. Ryzyko zgonu w zależności od wieku i płci zaczerpnięto z publikacji GUS (Tablice trwania życia). Przyjęto, że HS nie zwiększa ryzyka zgonu.
Miara wyników zdrowotnych	QALYs	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3].
Korekta połowy cyklu	Nie	Ze względu na krótką długość cyklu nie uwzględniano korekty połowy cyklu. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] korekta ma zastosowanie w przypadku dłuższych cykli.

1.4.3. Parametry modelu

1.4.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z HS w modelu

Bazowe parametry demograficzne (wiek oraz rozkład płci) zostały określone na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych SUNSHINE/SUNRISE [24].

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z HS

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji
Wiek	36,2 lat	Średnia z wartości 37,1; 35,7; 35,5; 37,3; 35,5; 36,2
Odsetek kobiet	56,3%	=610/1 084

1.4.3.2. Dane kliniczne

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z głównych badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE włączonych do analizy efektywności klinicznej [6]. Przyjęte w modelu wartości są oparte na danych zbiorczych (*pooled analysis*) opublikowanych w pracy *Kimball 2023* [24] oraz materiałach uzupełniających dostarczonych przez Zleceniodawcę [1]. Skuteczność sekukinumabu bazuje na wynikach dla ramienia SECq4w, natomiast wyniki dla placebo+SOC stanowią podstawę dla modelowania skuteczności SOC.

W analizie uwzględniono następujące dane:

- efektywność ocenianych interwencji oceniana wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie wg HiSCR (HiSCR < 50, HiSCR ≥ 50),
- prawdopodobieństwo wycofania z leczenia z powodów innych niż brak skuteczności, takich jak np. wystąpienie działań niepożądanych.

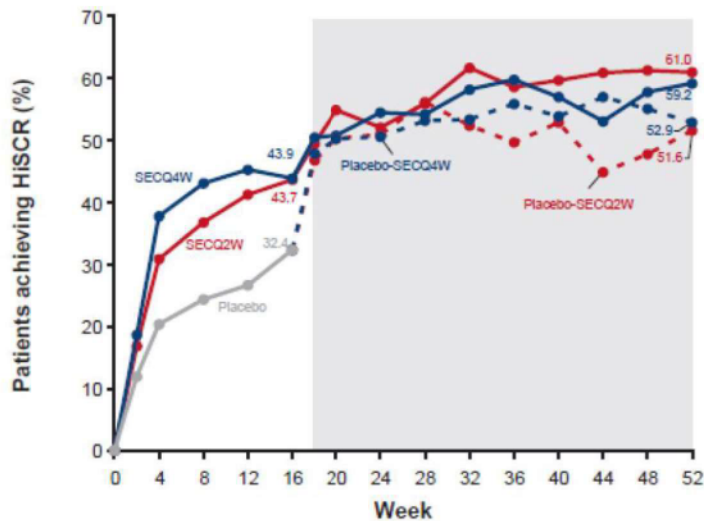
Odpowiedź na leczenie

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym i ciężkim określono na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego, w związku z czym, niezbędne było uwzględnienie wyników skuteczności porównywanych terapii w punktach czasowych, w których następują oceny adekwatnej odpowiedzi zdefiniowane jako uzyskanie HiSCR ≥ 50. W związku z powyższym, w pierwszej kolejności wyznaczono odsetki pacjentów z HiSCR ≥ 50 dla okresu indukcji z wyróżnieniem kluczowych wartości w 16 tygodniu, a następnie wśród osób kontynuujących terapię SEC modelowano odsetki pacjentów z HiSCR ≥ 50 dla okresu podtrzymującego (>16 tyg.).

Okres indukcji (wprowadzania terapii biologicznej, do 16 tyg.)

Odsetki osób, które uzyskały HiSCR ≥ 50 oszacowano oddzielnie dla każdego ramienia i każdego cyklu, bazując na danych z poszczególnych wizyt monitorujących leczenie w trakcie trwania badania SUNSHINE/SUNRISE [24].

Rysunek 2. Wpływ leczenia SEC na HiSCR, dane zbiorcze SUNSHINE/SUNRISE (*pooled analysis*)



Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [6] wartości w 16. tygodniu obserwacji są istotne statystycznie na korzyść sekukinumabu. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji.

Tabela 5. Rozkład pacjentów z uwagi na uzyskaną odpowiedź HiSCR – okres indukcji

Leczenie	HiSCR	Odsetek pacjentów w danym stanie			
		Tydzień 4	Tydzień 8	Tydzień 12	Tydzień 16
SEC+SOC	HiSCR ≥ 50	37,80%	43,10%	45,30%	43,90%
	HiSCR < 50	62,20%	56,90%	54,70%	56,10%
SOC	HiSCR ≥ 50	20,44%	24,40%	26,69%	32,44%
	HiSCR < 50	79,56%	75,60%	73,31%	67,56%

Okres podtrzymujący (16-52 tydz.)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w modelu założono, że

- pacjenci, którzy w 16 tyg. nie uzyskali odpowiedzi (pacjenci z HiSCR < 50) przerywają leczenie biologiczne SEC,
- pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź (pacjenci z HiSCR ≥ 50) w 16 tyg. kontynuują SEC do 52 tyg. niezależnie od poziomu odpowiedzi pomiędzy 16 a 52 tyg.

Wyniki modelowania odsetków pacjentów uzyskujących HiSCR ≥ 50 w kolejnych 4-tygodniowych odstępach czasowych w fazie podtrzymującej przedstawiono poniżej. Szczegóły obliczeń znajdują się w kalkulatorze dołączonym do opracowania HS Global CE Model Report [1].

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy uzyskali HiSCR ≥ 50 w 16 tyg. - faza podtrzymująca

Leczenie	HiSCR	Odsetek pacjentów w danym stanie									
		Tydzień 20	Tydzień 24	Tydzień 28	Tydzień 32	Tydzień 36	Tydzień 40	Tydzień 44	Tydzień 48	Tydzień 52	
SEC+SOC	HiSCR ≥ 50										
	HiSCR < 50										

Zastosowana metoda uzupełniania braków danych: *non-responder imputation*

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności SEC w leczeniu HS nie są dostępne – nie ma dostępnych dowodów sugerujących, że wystąpi zmiana skuteczności podczas długotrwałego leczenia. W analizie założono zatem, że efekt uzyskany w 52. tygodniu terapii zostanie zachowany do końca horyzontu czasowego analizy. Osoby, które nie odpowiadają na leczenie po 52 tygodniach, przerywają leczenie, przechodzą do SOC i pozostają w tym samym stanie aż do śmierci. Osoby, które uzyskały odpowiedź kliniczną pozostają w tym stanie (HiSCR ≥ 50), aż do momentu zakończenia leczenia SEC z powodu wycofania lub śmierci.

Wycofanie z leczenia/ przerwanie leczenia

Model uwzględnia możliwość wycofania z leczenia biologicznego. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie SEC podczas 52 tyg. okresu obserwacji w badaniu SUNSHINE/SUNRISE przeliczono na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia według standardowej formuły:

$$p_{\text{wycofanie_cykl}} = 1 - (1 - p_{\text{rok}})^{\frac{4}{52}}$$

i otrzymaną wartość przyjęto dla pierwszego roku. Dla kolejnych lat zastosowano wskaźnik przerwania leczenia pochodzący z modelu York dla leków biologicznych [1].

Tabela 7. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia SEC w modelu

Parametr	Wartość	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Wycofanie z leczenia – odsetek pacjentów	23,30%	6,00%

Parametr	Wartość	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
4-tygodniowy wskaźnik przerwania leczenia	2,02%	0,47%

W przypadku SOC przyjęto, że wskaźnik przerwania leczenia po okresie indukcji (po 16 tyg.) wynosi 100%.

1.4.3.3. Śmiertelność

W modelu przyjęto, że zgon może nastąpić w każdym cyklu.

W badaniach klinicznych SUNSHINE/SUNRISE włączonych do analizy efektywności klinicznej nie odnotowano zgonów [6] (brak różnic w ryzyku śmiertelności między ocenianymi ramionami). Nie zidentyfikowano również danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji dorosłych z HS. Biorąc pod uwagę powyższe, prawdopodobieństwo zgonu w modelu nie odnosi się do śmiertelności związanej z HS, ale do śmiertelności w ogólnej populacji. Prawdopodobieństwo zgonu w modelu obliczono w oparciu o tablice trwania życia w Polsce (dane GUS [20], rozdział 2.3).

W modelu roczne prawdopodobieństwa zgonu uzależnione od płci zostało uśrednione (średnia ważona odsetkami pacjentów danej płci – Tabela 4), a następnie przeliczone na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu (4 tygodnie) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{4}{52}}$$

Zastosowany rozkład płci nie powinien mieć znaczącego wpływu na wartości wykorzystanych w analizie parametrów dotyczących śmiertelności.

1.4.3.4. Koszty i zużycie zasobów

W analizie ekonomicznej uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (koszty bezpośrednie medyczne) różniące oceniane technologie medyczne tj. koszty SEC, koszty podania leku biologicznego, koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym oraz koszty monitorowania (koszty badań diagnostycznych dla pacjenta leczonego SEC oraz pacjenta poza programem).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, czyli koszty leków/terapii wchodzących w skład SOC ponoszone jedynie przez pacjenta uznano za nieróżniące. Rozpoczęcie terapii SEC w ramach programu lekowego nie wyklucza stosowania dotychczasowego leczenia z zastosowaniem antybiotykoterapii. Można przypuszczać, że częstość podania antybiotyków w ramach SEC+SOC oraz w ramach terapii standardowej PL+SOC może nie być tożsama, ale potencjalną różnicę w kosztach antybiotykoterapii uznano za nieznaczną i nie mającą wpływu na wyniki analizy (niewielki koszt SOC w stosunku do kosztów terapii biologicznej). W związku z powyższym koszty SOC nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Analiza kliniczna wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami SEC+SOC vs PL+SOC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji. Zgodnie z tymi wynikami można stwierdzić, że sekukinumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym przez pacjentów z HS, stąd w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych.

Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

Koszty sekukinumabu

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Cosentyx® (rozdział 1.2) wyznaczono koszty leczenia HS sekukinumabem. Lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku. W poniższej tabeli przedstawiono koszty sekukinumabu z perspektywy płatnika.

Tabela 8. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie i za mg produktu leczniczego Cosentyx®

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN]	Liczba mg/op.	Kwota refundacji/ mg [PLN]
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz./2 wstrz.	4 093,86	4 421,37	4 642,44	4 642,44	300	15,47
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrz.	4 093,86	4 421,37	4 642,44	4 642,44	300	15,47

op. - opakowanie

Niezależnie od wielkości dawki w opakowaniu kwota refundacji za 1 mg sekukinumabu wynosi **15,47 PLN**.

Dawkowanie sekukinumabu we wskazaniu HS przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego i ChPL Cosentyx® [4].

Tabela 9. Dawkowanie sekukinumabu

Parametr	Wartość
Dawka jednorazowa	300 mg (podawane w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego po 300 mg lub w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg)
Częstość podania	tydzień 0., 1., 2., 3., 4., następnie dawki podtrzymujące SECQ4W
Liczba podań/cykl	cykl, w którym rozpoczęto leczenie 5 kolejne cykle 1
Droga podania	podskórnice

W oparciu o powyższe dane oszacowano koszty leczenia SEC przeliczone na cykl modelu.

Tabela 10. Koszt sekukinumabu w modelu

Parametr	Koszt leczenia SEC	
	bez RSS	
Koszt jednostkowy (za mg) [PLN]	15,47	
Koszt/pacjent/cykl	cykl, w którym rozpoczęto leczenie	23 212,20
	kolejne cykle	4 642,44

Koszty podania/wydania SEC w ramach programu lekowego

Produkt leczniczy Cosentyx® jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym [4]. W modelu uwzględniono samodzielne podawanie SEC przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu przez doświadczoną pielęgniarkę/lekarza w zakresie pierwszej dawki. Przyjęto, że pacjent otrzyma lek średnio 4 razy w roku.

Założono, że koszty podania i/lub wydania leków w programie zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [16].

Tabela 11. Koszt podania/wydania SEC w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Średni koszt roczny [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,00	108,16	432,64

Koszt związany z podaniem/wydaniem sekukinumabu w przeliczeniu na cykl modelu wynosi **33,28 PLN**.

Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia sekukinumabem przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [16] (wykaz badań wykonywanych przy kwalifikacji przedstawiono w rozdziale 2.4).

Tabela 12. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia sekukinumabem w ramach programu lekowego dla HS

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000023)	338	1,00	338,00

* koszt jednorazowy dla pacjentów rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego

Koszt związany z powyższym świadczeniem jest uwzględniany jednorazowo w modelu.

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Stosowanie sekukinumabu w ramach programu lekowego jest związane z koniecznością monitorowania. Badania laboratoryjne należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (± 30 dni) [12].

Koszty kwalifikacji oraz diagnostyki i monitorowania we wnioskowanym programie lekowym określono na poziomie aktualnego świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (5.08.08.0000054) z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych z uwagi na zbliżony zakres badań w ramach monitorowania obu programów (szczegóły w rozdziale 2.4). Jest to założenie konserwatywne.

Tabela 13. Diagnostyka w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia HS	778,75	1,00	778,75

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia HS sekukinumabem określono na poziomie **778,75 PLN**. Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (4 tygodnie) wynosi 59,90 PLN.

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach SOC dla pacjentów pozostających poza programem lekowym

W analizie uwzględniono koszt monitorowania leczenia pacjentów niewłączonych do programu lekowego (ramię komparatora) oraz pacjentów wykluczonych z programu lekowego dla HS z powodu nieadekwatnej odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii biologicznej sekukinumabem,

przyjmując, że koszt wizyty kontrolnej u dermatologa równy jest wycenie świadczenia specjalistycznego 1-go typu [17]. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [13] [REDACTED]

Tabela 14. Koszt monitorowania w ramach SOC poza programem lekowym

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych (kod produktu)	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba wizyt/rok	Roczny koszt świadczenia [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	44,00	█	█

Średni roczny koszt monitorowania SOC wynosi █. Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (4 tygodnie) wynosi █

1.4.3.5. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), a także ciężkość i skłonność do nawrotów HS nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.4.3.6. Użyteczności

Hidradenitis suppurativa jest ciężką, przewlekłą chorobą zapalną ze znacznym negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów.

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*. Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego i jego wyniki przedstawiono w rozdziale 2.2.

W analizie podstawowej przyjęto użyteczności oszacowane na podstawie danych zbiorczych z badań klinicznych dla sekukinumabu (badania SUNSHINE/SUNRISE, dane dla 16 tyg.) [2]. Wartości te są dopasowane do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji. Ponadto zostały uzyskane metodami pośrednimi, przy pomocy rekomendowanego przez wytyczne kwestionariusza EQ-5D. W dokumencie *HS utility report* [2] szczegółowo opisano metody ich otrzymania. Wykorzystanie niepublikowanych danych pochodzących z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej jako źródło danych o wartościach użyteczności jest zgodne z Wytycznymi HTA [3].

Tabela 15. Użyteczności stanów zdrowia w modelu



Stan zdrowia w modelu	Wartość użyteczności
HISCR ≥ 50	█
HISCR <50	█

W analizie wrażliwości rozważono alternatywne wartości dla 0-52 tyg. [2] oraz szacunki zaproponowane przez *Willems 2020* [22] (oparte o raport NICE dla adalimumabu [23]).

1.4.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA). Wartości testowane w ramach analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziale 1.6.2.2.

Tabela 16. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu dla HS

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości	
		OWSA	PSA		
Horyzont czasowy	dożywotni	10 lat; 20 lat	-	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] – uzasadnienie w rozdziale 1.3.4. Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań wynikającą z utrzymania się krzywych odpowiedzi na leczenie w horyzoncie dożywotnim testowano krótsze okresy horyzontu.	
Stopa dyskontowa	koszty 5%, efekty 3,5%	koszty 0%, efekty 0%	-	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [14] oraz z Wytycznymi AOTMiT [3].	
Długość cyklu	4 tygodnie	-	-	Zgodnie z danymi klinicznymi.	
Liczba cykli w roku	13 cykli	-	-	W modelu 1 rok = 52 tyg.	
Próg opłacalności	175 926 PLN/QALY	-	-	Wartość ustalona urzędowo [10].	
Perspektywa	płatnika publicznego (NFZ), wspólna	-	-	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3]. Wyniki analizy z perspektywy płatnika są tożsame z wynikami analizy z perspektywy wspólnej, w związku z czym nie rozróżniono osobnych wyników dla tych perspektyw.	
Dawkowanie SEC	300 mg tydzień 0., 1., 2., 3., 4.,	-	-	Zgodnie z ChPL i zapisami programu lekowego.	
	następnie 300 mg co miesiąc (co 4 tygodnie) (SECq4w)	-	-	W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [4] i zapisy proponowanego programu lekowego [12]. W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci otrzymują dawkę podtrzymującą SECq4w.	
Wskaźnik compliance	100%	-	-	Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.	
Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu - wiek	36,2 lat	18 lat	Rozkład normalny	Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badań klinicznych. Opis w rozdziale 1.4.3.1.	
Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu – odsetek kobiet	56,3%	-	Rozkład normalny	W analizie wrażliwości testowano minimalny wiek, w którym możliwe jest zakwalifikowanie do leczenia SEC (18 lat).	
Odpowiedź na leczenie	Tabela 5, Tabela 6	-	Rozkład gamma	Odsetki określone na podstawie danych klinicznych.	
Moment pierwszej oceny skuteczności leczenia	po 16 tyg. leczenia	-	-	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego.	
Przerwanie leczenia	Tabela 7	-	Rozkład beta	Parametr określony na podstawie danych z badania klinicznego i dostępnej literatury.	
Prawdopodobieństwo zgonu	Tablice GUS	-	-	Śmiertelność w populacji ogólnej.	
Użyteczności dla stanów zdrowia	HiSCR ≥ 50			Rozkład beta	W analizie podstawowej uwzględniono szacunki pochodzące bezpośrednio z danych EQ-5D na podstawie wykonanych prób w badaniach SUNSHINE/SUNRISE. Wykorzystanie danych z badania klinicznego dla ocenianych interwencji stanowi wiarygodne źródło w odniesieniu do analizowanej populacji w modelu.

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		OWSA	PSA	
HiSCR ≥ 50				W ramach analizy wrażliwości zastosowano alternatywne wartości określone dla 0-52 tyg. [2] oraz szacunki zaproponowane przez <i>Willems 2020</i> [22].
Koszty SEC		-	-	Rozdział 1.4.3.4
Koszty leków/terapii w ramach SOC	0,00 PLN	-	-	W skład SOC wchodzi leki nierefundowane, stąd zmiana parametru nie wpłynie na koszty z perspektywy płatnika. Koszty terapii stosowanych w ramach SOC jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora (koszty nieróżniące) nie mają wpływu na wyniki analizy.
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	338,00 PLN		Rozkład gamma	Koszt jednorazowy. Określono na poziomie aktualnego świadczenia w programie lekowym B.47.
Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego	108,16 PLN (33,28 PLN/cykl)	Koszty +10%	Rozkład gamma	W modelu uwzględniono samodzielne podawanie SEC przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu.
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym	778,75 PLN (59,90 PLN/cykl)		Rozkład gamma	Określono na poziomie aktualnego świadczenia w programie lekowym B.47.
Koszt monitorowania pacjenta z HS (poza programem)			Rozkład gamma	W analizie wrażliwości rozważono dodatkowo maksymalną częstość tzn.

1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z HS

Parametr	Perspektywa NFZ	
	SEC+SOC	SOC
Kategoria kosztów		
Koszty całkowite [PLN]		2 990
Koszty interwencji [PLN]		0
Koszty diagnostyki i monitorowania oraz podania/wydania leku [PLN]	5 839	2 990
Kategoria wyniku zdrowotnego		
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	12,78	12,34
Liczba lat życia [LY]	21,11	21,11

1.6. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.6.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 18. Wyniki analizy użyteczności kosztów – perspektywa NFZ

Wariant	SEC+SOC		SOC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR* [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			
Z RSS	██████	12,782	2 990	12,342	██████	0,44	██████
Bez RSS	██████	12,782	2 990	12,342	██████	0,44	██████

*Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że w rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem sekukinumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi **0,44 QALY**). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariantcie z RSS wyniósł ██████ (w wariantcie bez RSS: ██████).

1.6.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

1.6.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w Tabeli 16). Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant 0 to wyniki analizy podstawowej):

0. Analiza podstawowa,

1. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3],
2. Horyzont czasowy: 10 lat,
3. Horyzont czasowy: 20 lat,
4. Alternatywne wartości użyteczności: SEC 0-52 tyg.,
5. Alternatywne wartości użyteczności: *Willems 2020*,
6. Wiek startowy: 18 lat,
7. Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%,
8. Maksymalny koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym (6 wizyt u specjalisty/rok).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (wyniki analizy (ICUR) z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto za opakowania leku Cosentyx® (niezależnie od opakowania, z uwagi na zawartość tej samej liczby mg substancji czynnej w Cosentyx® 150 mg/ml i Cosentyx® 300 mg/2 ml), przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności. ██████

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant	SEC+SOC				SOC				Cena progowa (cena zbytu netto Cosentyx® 150 mg/ml lub Cosentyx® 300 mg/2 ml) [PLN]	Wzrost (+)/spadek (-) ICUR	
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			Różnica kosztów [PLN]
Z uwzględnieniem RSS											
0 Analiza podstawowa	█	12,78	2 990	12,34	█	█	█	█	█	█	█
1 Brak dyskонтowania	█	24,43	7 166	23,79	█	█	█	█	█	█	█
2 Horyzont czasowy: 10 lat	█	5,19	1 379	4,91	█	█	█	█	█	█	█
3 Horyzont czasowy: 20 lat	█	8,65	2 198	8,26	█	█	█	█	█	█	█
4 Użyteczności: SEC 0-52 tyg.	█	13,38	2 990	13,04	█	█	█	█	█	█	█
5 Użyteczności: Willems 2020	█	11,71	2 990	11,18	█	█	█	█	█	█	█
6 Wiek startowy: 18 lat	█	14,81	3 321	14,35	█	█	█	█	█	█	█
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%	█	12,78	3 289	12,34	█	█	█	█	█	█	█
Max koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym	█	12,78	4 485	12,34	█	█	█	█	█	█	█
Bez uwzględnienia RSS											
0 Analiza podstawowa	█	12,78	2 990	12,34	█	█	█	█	█	█	█
1 Brak dyskонтowania	█	24,43	7 166	23,79	█	█	█	█	█	█	█
2 Horyzont czasowy: 10 lat	█	5,19	1 379	4,91	█	█	█	█	█	█	█
3 Horyzont czasowy: 20 lat	█	8,65	2 198	8,26	█	█	█	█	█	█	█
4 Użyteczności: SEC 0-52 tyg.	█	13,38	2 990	13,04	█	█	█	█	█	█	█
5 Użyteczności: Willems 2020	█	11,71	2 990	11,18	█	█	█	█	█	█	█
6 Wiek startowy: 18 lat	█	14,81	3 321	14,35	█	█	█	█	█	█	█
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%	█	12,78	3 289	12,34	█	█	█	█	█	█	█
Max koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym	█	12,78	4 485	12,34	█	█	█	█	█	█	█

1.6.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem, gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowe wartości z zadanego rozkładu, obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości rozrzut parametrów wejściowych opisywany jest następującymi rozkładami:

- Normalny – parametry dotyczące charakterystyki wyjściowej (wiek startowy, rozkład płci),
- Gamma – parametry kliniczne dotyczące skuteczności leczenia, koszty podania leku biologicznego, koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym oraz koszty monitorowania,
- Beta – zmiany użyteczności, przerwanie leczenia.

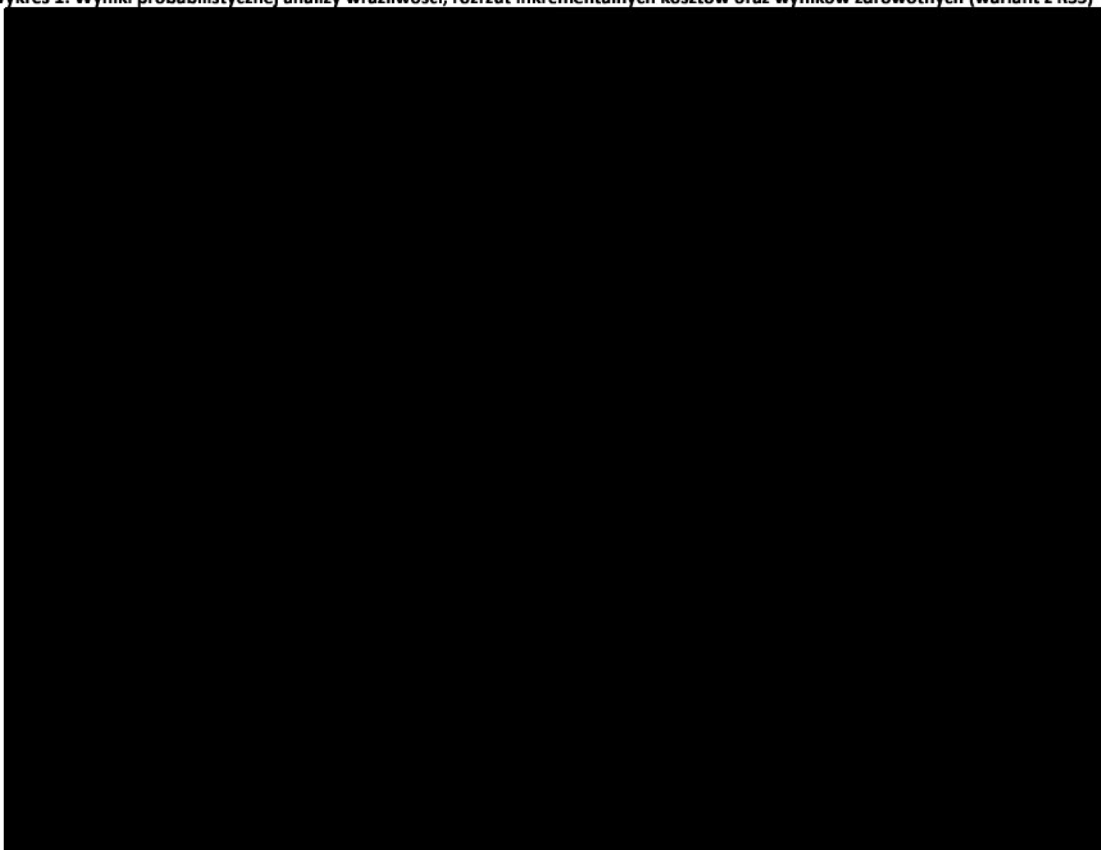
Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji w formie:

- tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora,
- wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.

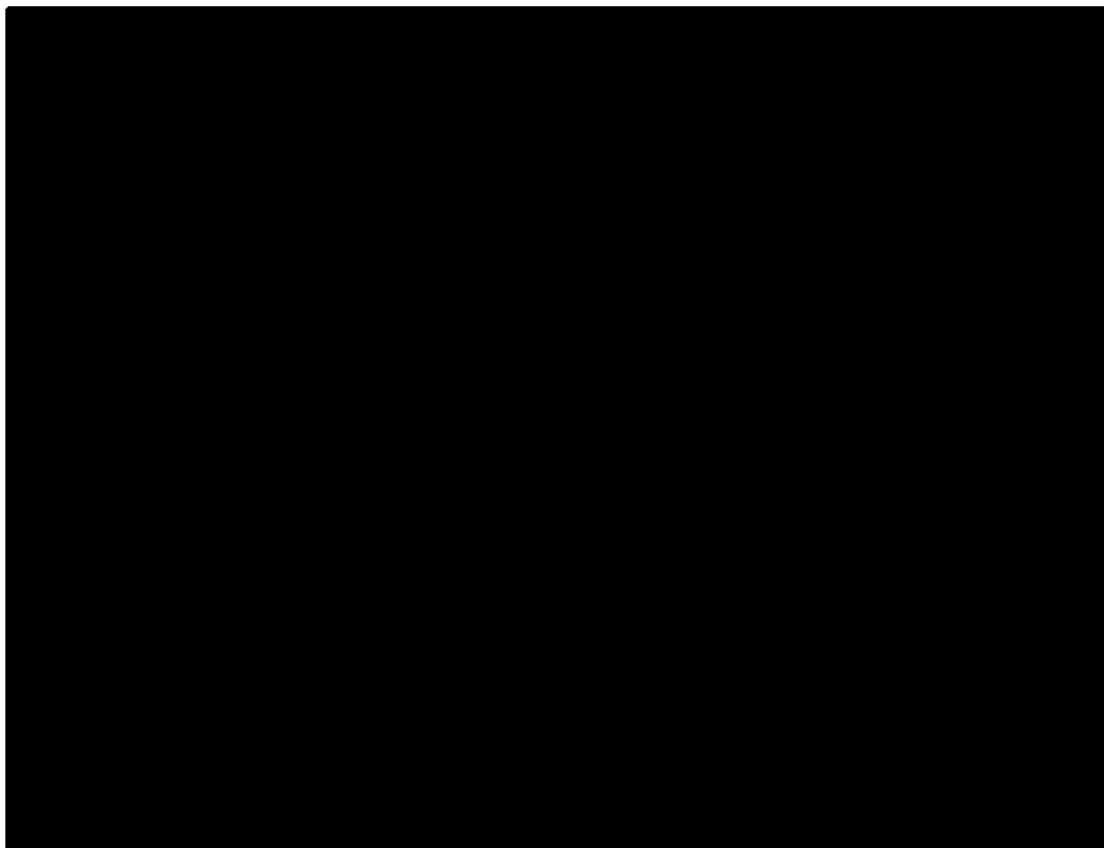
Tabela 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	SEC+SOC		SOC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			
Wariant z RSS							
Wartość średnia	██████	12,70	2 971	12,26	██████	0,44	██████
SD	██████	0,55	312	0,55	██████	0,09	█
Wariant bez RSS							
Wartość średnia	██████	12,72	2 981	12,28	██████	0,44	██████
SD	██████	0,56	311	0,55	██████	0,09	█

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (wariant z RSS)



Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (wariant bez RSS)



1.7. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Zgodnie z dokumentem HS Global CE Model Report [1] struktura modelu, kluczowe założenia i wartości parametrów wejściowych zostały zweryfikowane przez wewnętrznych ekspertów ds. modelowania. Ponadto model został poddany walidacji przez niezależnego analityka ekonomicznego firmy Novartis nie biorącego udziału w tworzeniu modelu. Walidacja obejmowała zarówno sposób modelowania, jak i weryfikację wszystkich danych wejściowych z ich oryginalnymi źródłami. Przeprowadzono szereg testów diagnostycznych w celu sprawdzenia poprawności działania formuł [1].

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych ze zmianami podczas adaptacji modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.6.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- skrócenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zmniejszenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji – przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sekukinumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *Embase,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register).*

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Szczegóły znajdują się w rozdziale 2.1.

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla sekukinumabu w leczeniu HS. W związku z tym, w ramach wyszukiwania dodatkowego dokonano przeglądu systematycznego Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT w celu odnalezienia polskich analiz ekonomicznych obejmujących populację docelową (bez ograniczenia do interwencji). Pominięto opracowania analityczne oceny technologii medycznych w ramach Funduszu Medycznego. Zidentyfikowano jedną ocenę ekonomiczną – dla leku Humira (adalimumab) [19]. Charakterystykę odnalezionego raportu przedstawiono w rozdziale 2.1.3.

W zidentyfikowanym raporcie HTA dla adalimumabu stosowanego w leczeniu HS [19], analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy, wyniki wskazują, że leczenie biologiczne jest strategią droższą w porównaniu z SOC, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Walidacja zewnętrzna

Długoterminowa ocena efektywności klinicznej sekukinumabu [6] wskazuje, że zastosowanie sekukinumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Skuteczność terapii wykazana podczas 16 tygodni leczenia (I okres badania) została podtrzymana w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu w 52-tyg. okresie obserwacji można uznać za porównywalny względem 16-tyg. okresu leczenia. Podczas dłuższego okresu terapii nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne dla 52-tyg. okresu obserwacji (faza podtrzymująca). Niemniej jednak walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania > 52 tyg. z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją.

1.8. Ograniczenia, dyskusja i wnioski

Hidradenitis suppurativa jest ciężką, przewlekłą, zapalną, nawrotową i wyniszczającą dermatozą mieszków włosowych. Objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych o charakterze podskórnych guzków z tendencją do wytwarzania ropni, przetok i bliznowacenia [21]. Jest to choroba rzadka, której leczenie to proces wieloetapowy, wymagający udziału różnych specjalistów – lekarza rodzinnego, dermatologa i chirurga, a także sumienności pacjenta w przestrzeganiu zaleceń oraz niekiedy długotrwałym przyjmowaniu leków. W przypadkach niereagujących na standardowe leczenie pacjenci nie mają dostępu do skutecznego leczenia.

Obecnie istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej i refundowanej terapii. Leczenie HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zostało uznane przez Agencję jako priorytet zdrowotny, co dowodzi włączenie leku stosownego w omawianym wskazaniu do wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [18] w sierpniu 2021 r. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych, żaden lek nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego dla pacjentów z HS. Sekukinumab ma więc szansę zostać pierwszą refundowaną technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w omawianym wskazaniu rzadkim.

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx®) w leczeniu HS o nasileniu umiarkowanym i ciężkim w ramach programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu korporacyjnego utworzonego w programie *MS Excel*. Model opiera się na strukturze zaakceptowanej przez NICE [23]. Wartości bazowe dotyczące charakterystyki pacjentów, parametry związane ze skutecznością SEC+SOC i SOC, wycofanie z leczenia i użyteczności dla uwzględnionych stanów zdrowia określono na podstawie danych z badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE. Wykorzystanie danych z badania klinicznego dla ocenianych interwencji stanowi wiarygodne źródło w odniesieniu do analizowanej populacji w modelu.

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT [3] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE dla 16 i 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dane dotyczące skuteczności SEC dla 16-52 tyg. oparto na imputacji typu non-responder (konserwatywna metoda uzupełnienia braków danych). W analizie założono, że efekt uzyskany w 52. tygodniu terapii zostanie zachowany do końca horyzontu czasowego. Utrzymywanie się skuteczności SEC z 16 tyg. leczenia w dłuższym w czasie (do 52 tyg.) została wykazana [6]. Nie ma podstaw, aby twierdzić, że podczas długotrwałego leczenia biologicznego wystąpi istotna

zmiana. W przypadku SOC wszyscy pacjenci przechodzą do stanu brak odpowiedzi po fazie indukcji (16 tyg.), ponieważ długoterminowe dane dla SOC nie są dostępne.

- W analizie nie uwzględniono kosztów leków/terapii stosowanych w ramach SOC. Terapia standardowa stosowana w leczeniu HS obejmuje przede wszystkim antybiotykoterapię doustną dobraną indywidualnie dla danego pacjenta. Antybiotyki nie są refundowane dla pacjentów z populacji docelowej, a zatem koszty standardowego postępowania odnoszą się jedynie do perspektywy wspólnej. Należy również zauważyć, że koszty te stanowią koszty nieróżniące porównywane technologie medyczne (koszty wspólne dla rozważanych ramion SEC+SOC oraz PL+SOC), a zatem uwzględnienie ich nie wpłynie na wnioski płynące z analizy.

Główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

Wnioski

Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEC+SOC vs SoC wskazują, że zastosowanie sekukinumabu w ramach programu lekowego dla pacjentów z HS pozwala na uzyskanie 12,78 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast standardowe postępowanie terapeutyczne wiąże się z uzyskaniem 12,34 QALY. W rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem sekukinumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi **0,44 QALY**). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania terapii biologicznej SEC+SOC w porównaniu z SOC wyniósł

niemniej jednak przy jego interpretacji należy uwzględnić specyfikę rozważanego problemu decyzyjnego (HS jest chorobą rzadką, dla której nie ma obecnie refundowanego leczenia farmakologicznego, a z perspektywy NFZ koszt komparatora tzn. SOC ogranicza się jedynie do kosztów wizyt u specjalisty).

W zidentyfikowanym raporcie dla innego leku biologicznego (adalimumabu) w leczeniu HS [19], analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy, wyniki wskazują, że leczenie biologiczne jest strategią droższą w porównaniu z SOC, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Pomimo uzyskanego wyniku Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją ww. leku.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, a także obecną sytuację – brak skutecznego i refundowanego leczenia HS, można wnioskować, że udostępnienie pacjentom leku Cosentyx® finansowanego ze środków publicznych jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Cosentyx® będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych Polaków z omawianą chorobą rzadką.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sekukinumabu w leczeniu HS.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w medycznych bazach danych

Lp.	Słowa kluczowe	Baza	Wyniki wyszukiwania
		razem	10 950
1.	suppurative hidradenitis/ or Suppurative Hidradenitis.af. or "Hidradenitis, Suppurative".af. or "Hidradenitis Suppurative".af. or Hidradenitis Suppurativa/ or "Acne Inversa".af. or "Acne Inversa"/ or "Inversa, Acne".af.	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2023>	259
		EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>	0
		Embase <1974 to 2023 March 21>	7 489
		Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>	3 202
		razem	10 095
2.	sekukinumab/ or (sekukinumab or Cosentyx or AIN457 or AIN-457 or 1229022-83-6).af.	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2023>	1 101
		EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>	0
		Embase <1974 to 2023 March 21>	7 097
		Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>	1 897
		razem	272
3.	#1 AND #2	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2023>	7
		EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>	0
		Embase <1974 to 2023 March 21>	227
		Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 21, 2023>	38

wyszukiwanie zakończone 22.03.2022 r.

2.1.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających sekukinumab (Cosentyx®) w leczeniu pacjentów z HS, włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

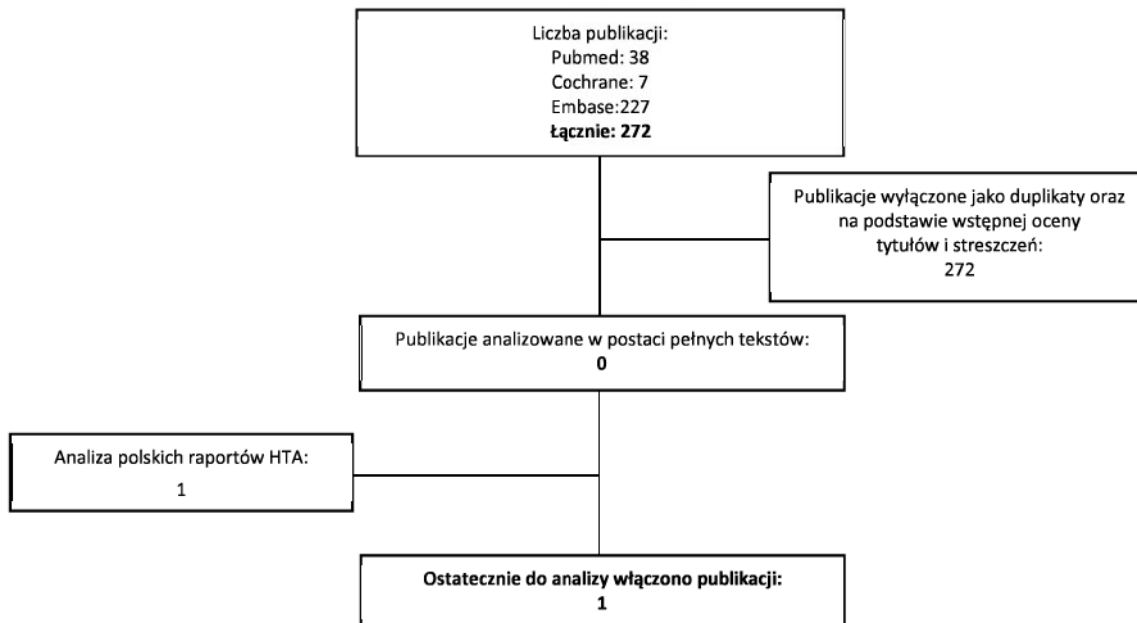
Tabela 22. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	chorzy w wieku ≥ 18 lat z HS	populacja inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Interwencja	sekukinumab	inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Metodyka i wyniki badania	analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania sekukinumabu	inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Język publikacji	bez ograniczeń	-
Rok publikacji	bez ograniczeń	-

2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 23. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Raport HTA dla produktu leczniczego Humira [19]
Interwencje	Adalimumab (ADA+BSC) Najlepsze leczenie wspomagające (PLC+BSC)
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.
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów (CUA)
Sposób modelowania	Model Markowa, model niejednorodny, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. Uwzględniono trzy stany: odpowiedź na leczenie (aktywne leczenie ADA), brak odpowiedzi na leczenie, zgon. Zastosowano korektę połowy cyklu.
Horyzont / długość cyklu	20 lat (średni czas trwania choroby) / cykl 2-tygodniowy (20 lat=522 cykle)
Dyskontowanie	5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych
Uwzględnione koszty	koszty leku, koszty podania leku, koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym, koszty monitorowania (koszt leczenia wspomagającego i koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jako koszty nieróżniące)
Kraj / Perspektywa	Polska Jednocześnie perspektywa NFZ i perspektywa wspólna (nie rozróżniono wyników dla dwóch perspektyw, gdyż 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)
Wyniki i wnioski	Brak dostępu (wartości zaczerpnięte)

2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [3] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [14] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria.

Tabela 24. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu systematycznego użyteczności

Element oceny	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	chorzy w wieku ≥ 18 lat z umiarkowanym lub ciężkim HS	populacja inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Metodyka badania	badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności	inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe
Wyniki badania	jakość życia wyrażona w użytecznościach (wyszukiwanie dla przeglądu użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności)	ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom
Język publikacji	angielski, polski	inny niż polski lub angielski
Rok publikacji	bez ograniczeń	-

Poszukiwano publikacji przedstawiających wartości użyteczności w zależności od stopnia uzyskanej odpowiedzi klinicznej u pacjentów z HS (tj. HiSCR).

2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w bazie *Medline* przez *PubMed*

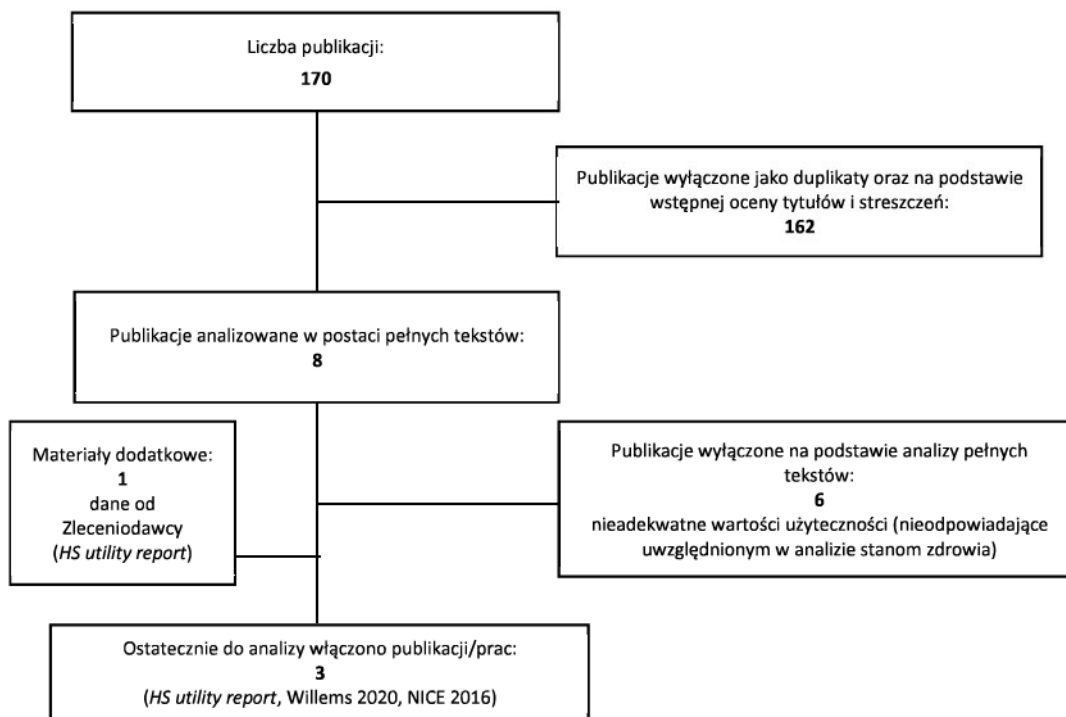
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	quality adjusted OR "quality adjusted" OR "cost utility" OR "cost benefit" OR "cost utilities" OR CUA OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR QWB OR EQ 5D OR EUROQOL OR EURO QOL OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR SF-36 OR SF-12 OR TTO OR VAS OR ICER OR ICERs OR ICUR OR ICURs OR CDLQ	368 323
#2	hidradenitis suppurative or hidradenitides suppurative or hidradenitis suppurativa or suppurative hidradenitis or acne inversa* or velpeau's disease or verneuil's disease or apocrine acne or hidradenitis axillaris or pyoderma fistulans sinifica or apocrinitis or fox-den disease	4 291
#3	#1 AND #2	170

wyszukiwanie zakończone 10.03.2023 r.

2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia



2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 170 abstraktów. Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono 162 prace. Następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty. Większość publikacji zawierała wyniki dla stanów zdefiniowanych w skali Hurley klasyfikującej nasilenie zmian w przebiegu HS lub raportowała poprawę użyteczności w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS leczonych adalimumabem (łącznie 6 publikacji). Odnaleziono dwie prace, w których zamieszczono szacunki użyteczności zgodnie ze stanami zdrowia odpowiedzi HiSCR u pacjentów z HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego na podstawie badania dla adalimumabu (PIONEER II). Ich charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki wyszukiwania użyteczności – opublikowane publikacje

Publikacja	Populacja	Metodyka	Zastosowana skala/kwestionariusz oceny jakości życia	Wyniki	
				Stan zdrowia	Wartość
Willems 2020 [22]	Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego HS, z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej 90-dniowe leczenie antybiotykami doustnymi	CUA (adalimumab vs potencjalny komparator)	EQ-5D (wartości użyteczności uzyskano poprzez uśrednienie wartości z raportu NICE dla adalimumabu [25])	Odpowiedź na leczenie (<i>responders</i> , HiSCR50)	0,750
				Brak odpowiedzi (<i>non-responders</i> , HiSCR<50)	0,529
NICE 2016 (TA392) [23]		Raport HTA dla adalimumabu, CUA	EQ-5D (źródłem danych badanie RCT dla adalimumabu PIONEER II)	Wysoka odpowiedź na leczenie (<i>high response</i> , HiSCR75)	0,782
				Odpowiedź na leczenie (<i>response</i> , HiSCR50)	0,718
				Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>partial response</i> , HiSCR25)	0,576
				Brak odpowiedzi (<i>non-response</i> , HiSCR<25)	0,482

Pierwsza, z włączonych w procesie wyszukiwania, publikacja *Willems 2020* [22] to analiza ekonomiczna, w której zaproponowano warunki i sposób modelowania dla potencjalnego komparatora adalimumabu w leczeniu HS. Autorzy analizy zastosowali użyteczności skalkulowane na podstawie danych z raportu NICE dla adalimumabu [25]. Omawiany raport HTA został również zidentyfikowany w ramach niniejszego wyszukiwania. Zgodnie z nim, wartości dla stanów zdrowia HiSCR<25, HiSCR25, HiSCR50, HiSCR75 pochodzą z badania klinicznego dla wspomnianego leku biologicznego. W opracowaniu *Willems 2020* [22] dla stanu HiSCR<50 uśredniono użyteczności przypisane do stanów HiSCR<25 i HiSCR25, a dla HiSCR50 przyjęto średnią z użyteczności dla HiSCR50 i HiSCR75.

W ramach badań dla sekukinumabu SUNSHINE/SUNRISE zbierano dane dotyczące jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL) mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D w następujących punktach czasowych: *baseline*, 2, 4, 12, 16, 28 i 52 tydzień. W związku z powyższym, do przeglądu włączono także nieopublikowane opracowanie *HS utility report* [2] zaczerpnięte z materiałów dodatkowych udostępnionych przez Zleceniodawcę. W raporcie tym przedstawiono użyteczności dla dwóch struktur modelu – dla modelu dwupoziomowego ze stanami HiSCR<50 HiSCR≥50 oraz wielopoziomowego, zagregowane oraz w podziale na ramiona leczenia i wcześniejszą ekspozycję na leki biologiczne. Do szacowania użyteczności zastosowano dwie metody. Pierwsza polegała na przyjęciu średniej tzn. uśredniono wartości wszystkich obserwacji EQ-5D według stanu HiSCR. Wykorzystano również modele efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). Szczegóły znajdują się w dołączonym dokumencie [2].

Z uwagi na przyjętą strukturę modelu (dwa stany zdrowia związane z HiSCR) oraz założenia niniejszej analizy rozważono rekomendowane w raporcie [2] podejście analityczne oparte na średnich wartościach użyteczności wyznaczonych w 16 tyg. i w okresie 0-52 tyg.

Tabela 27. Wyniki wyszukiwania użyteczności – praca nieopublikowana

Praca	Populacja	Metodyka	Wyniki			
			Zastosowana skala/kwestionariusz oceny jakości życia	Stan zdrowia	Wartość	
					16 tydz.	0-52 tyg.
<i>HS utility report</i> [2]	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią HS (definiowaną jako występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach) włączeni do badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE	Użyteczności wyprowadzone na podstawie danych gromadzonych w trakcie badań dla sekukinumabu (dane zagregowane, wartość uśredniona)	EQ-5D-3L (taryfa brytyjska)	Odpowiedź na leczenie (<i>responders</i> , HiSCR≥50)		
				Brak odpowiedzi (<i>non-responders</i> , HiSCR<50)		

2.3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji na podstawie Tablic trwania życia z 2021 roku [20].

Tabela 28. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dorośli

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,00053	0,00025	46	0,00513	0,00189	74	0,05677	0,03018
19	0,00063	0,00026	47	0,00562	0,00210	75	0,06123	0,03324
20	0,00073	0,00028	48	0,00617	0,00233	76	0,06608	0,03664
21	0,00081	0,00028	49	0,00678	0,00257	77	0,07135	0,04042
22	0,00088	0,00029	50	0,00746	0,00282	78	0,07707	0,04465
23	0,00094	0,00029	51	0,00821	0,00310	79	0,08337	0,04949
24	0,00099	0,00030	52	0,00902	0,00340	80	0,09033	0,05505
25	0,00105	0,00031	53	0,00990	0,00374	81	0,09817	0,06152
26	0,00111	0,00032	54	0,01084	0,00413	82	0,10707	0,06908
27	0,00118	0,00034	55	0,01185	0,00457	83	0,11713	0,07790
28	0,00125	0,00036	56	0,01296	0,00507	84	0,12822	0,08792
29	0,00133	0,00039	57	0,01418	0,00564	85	0,14025	0,09913
30	0,00142	0,00042	58	0,01552	0,00628	86	0,15297	0,11141
31	0,00152	0,00046	59	0,01702	0,00700	87	0,16613	0,12457
32	0,00163	0,00050	60	0,01868	0,00781	88	0,17950	0,13840
33	0,00176	0,00055	61	0,02050	0,00871	89	0,19310	0,15289
34	0,00190	0,00059	62	0,02248	0,00968	90	0,20692	0,16804
35	0,00205	0,00064	63	0,02465	0,01073	91	0,22099	0,18381
36	0,00222	0,00069	64	0,02698	0,01185	92	0,23536	0,20021
37	0,00240	0,00075	65	0,02943	0,01306	93	0,25003	0,21725
38	0,00259	0,00082	66	0,03197	0,01434	94	0,26493	0,23480
39	0,00280	0,00089	67	0,03460	0,01573	95	0,27999	0,25276
40	0,00303	0,00099	68	0,03724	0,01725	96	0,29514	0,27098
41	0,00329	0,00110	69	0,03996	0,01890	97	0,31029	0,28931
42	0,00358	0,00122	70	0,04278	0,02072	98	0,32536	0,30760
43	0,00391	0,00136	71	0,04581	0,02273	99	0,34029	0,32572
44	0,00428	0,00152	72	0,04910	0,02496	100	0,35500	0,34350
45	0,00468	0,00170	73	0,05275	0,02743			

2.4. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu dla HS

Tabela 29. Badania diagnostyczne w ramach programów lekowych dla SEC

Oceniany parametr	Wnioskowany program lekowy dla HS [12]	Program lekowy B.47. [11]
Badania przy kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ morfologia krwi; ▪ stężenie białka C-reaktywnego (CRP); ▪ quantiferon; ▪ ASPAT, ALAT, bilirubina; ▪ obecność antygenu HBs; ▪ przeciwciała anti-HCV; ▪ obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); ▪ test ciążowy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ morfologia krwi; ▪ aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); ▪ aminotransferaza alaninowa (AlAT); ▪ stężenie kreatyniny w surowicy; ▪ stężenie białka C-reaktywnego (CRP); ▪ badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); ▪ próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; ▪ obecność antygenu HBs; ▪ przeciwciała anti-HCV; ▪ obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); ▪ RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); ▪ EKG
Monitorowanie leczenia	<p>Po 16 tygodniach (120 dni +/- 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ morfologię krwi; ▪ stężenie białka C-reaktywnego (CRP); <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (± 30 dni).</p>	<p>Po 2 miesiącach (± 30 dni) i 4 miesiącach (± 30 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ morfologię krwi; ▪ stężenie białka C-reaktywnego (CRP); ▪ stężenie kreatyniny w surowicy; ▪ AspAT i AlAT; <p>oraz po 4 miesiącach (± 30 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników PASI, DLQI i BSA.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (± 30 dni).</p>

3. PIŚMIENNICTWO

1. Cost-effectiveness Analysis of secukinumab in the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa, version 1.0, November 2022. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę (data on-file).
2. Cosentyx in Hidradenitis Suppurativa: Utilities Estimation, version 3.0, November 2022. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę (data on-file).
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cosentyx[®] (sekukinumab).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020, Monitor Polski (M.P. z 2022 r., poz. 1039).
9. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług: Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
10. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
12. Projekt programu lekowego „Leczenie Hidradenitis Suppurativa o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L 73.2)”.

[REDACTED]

14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
15. 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 z późn. zm.).
16. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 69/2023/DGL z dnia 21 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
17. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
18. Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej; <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/wykaz-technologii-lekowych-o-wysokiej-wartosci-klinicznej/>
19. Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, EAN: 05909990005055, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego "Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10: L73.2)"; <https://bipoid.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6179-156-2019-zlc>
20. GUS. Tablice trwania życia 2021; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>

21. Matusiak Ł, Kaszuba A, Krasowska D, Placek W, Szepietowski J. Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Poland in relation to international data. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2017;104(4):377-384. doi:10.5114/dr.2017.69945.
22. Willems D, Charokopou M, Evers S, Hiligsmann M. Early health economic modelling for a treatment candidate in hidradenitis suppurativa. *J Med Econ*. 2020;23(12):1516-24.
23. NICE STA Adalimumab (TA392). Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa [ID812] - committee papers 2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/TA392/documents>.
24. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet* 2023; published online Feb 3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00022-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00022-3).
25. IBS Zdrowie. <https://www.isbzdrowie.pl/2018/11/z-hs-zyje-w-polsce-400-osob/>

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w ramach programu lekowego dla HS	9
Tabela 2. Dawkowanie sekukinumabu u dorosłych z HS	10
Tabela 3. Podsumowanie i uzasadnienie głównych założeń modelu	14
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjenta z HS	16
Tabela 5. Rozkład pacjentów z uwagi na uzyskaną odpowiedź HiSCR – okres indukcji	18
Tabela 6. Odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy uzyskali HiSCR ≥ 50 w 16 tyg. - faza podtrzymująca	18
Tabela 7. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia SEC w modelu	18
Tabela 8. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie i za mg produktu leczniczego Cosentyx®	20
Tabela 9. Dawkowanie sekukinumabu	20
Tabela 10. Koszt sekukinumabu w modelu	20
Tabela 11. Koszt podania/wydania SEC w ramach programu lekowego	21
Tabela 12. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia sekukinumabem w ramach programu lekowego dla HS	21
Tabela 13. Diagnostyka w programie lekowym	21
Tabela 14. Koszt monitorowania w ramach SOC poza programem lekowym	22
Tabela 15. Użyteczności stanów zdrowia w modelu	22
Tabela 16. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu dla HS	23
Tabela 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów z HS	24
Tabela 18. Wyniki analizy użyteczności kosztów – perspektywa NFZ	25
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej	26
Tabela 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	27
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w medycznych bazach danych	32
Tabela 22. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu analiz ekonomicznych	32
Tabela 23. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	33
Tabela 24. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu systematycznego użyteczności	34
Tabela 25. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	34
Tabela 26. Wyniki wyszukiwania użyteczności – opublikowane publikacje	35
Tabela 27. Wyniki wyszukiwania użyteczności – praca nieopublikowana	36
Tabela 28. Ryzyka zgonu (populacja ogólna) – dorośli	37
Tabela 29. Badania diagnostyczne w ramach programów lekowych dla SEC	38
.....	39

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	33
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dla stanów zdrowia	35
Rysunek 1. Diagram modelu.....	13
Rysunek 2. Wpływ leczenia SEC na HiSCR, dane zbiorcze SUNSHINE/SUNRISE (pooled analysis).....	17
Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (wariant z RSS).....	28
Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (wariant bez RSS).....	28