

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

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Cosentyx[®]
(sekukinumab) w ramach
programu lekowego: „Leczenie
chorych z ropnym zapaleniem
apokrynowych gruczołów
potowych (HS) (ICD-10: L73.2)”
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.423.1.41.2023.2.KDe

Kraków, grudzień 2023

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.41.2023.2.KDE I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. 1.

UWAGA AOTMIIT:

1. *Analiza kliniczna (AKL) nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) wskazano, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest leczenie standardowe (SoC), „obejmujące m.in. antybiotykoterapię systemową opartą na tetracyklinach”. Nie przedstawiono natomiast wszystkich możliwych leków, które mogą być stosowane w ramach SoC w Polsce (pozostałych grup antybiotyków, innych leków) ani sposobu i poziomu ich finansowania. Scharakteryzowano jedynie przykładowy antybiotyk tetracyklinowy: doksycyklinę jako „reprezentanta tej grupy leków” (nie wskazano żadnego uzasadnienia dokonanego wyboru tego akurat antybiotyku). Należy zwrócić uwagę, że część np. antybiotyków jest aktualnie refundowana w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów w wieku 65+.*

Ponadto, w ramach komparatorów nie uwzględniono możliwości zastosowania u pacjentów z HS laseroterapii oraz zabiegów chirurgicznych.

W analizach wskazano, iż „w skład SOC wchodzi leki nierefundowane”, w związku z tym wątpliwości analityków Agencji budzi nieuwzględnienie w ramach komparatora również nierefundowanego w Polsce adalimumabu.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące wyboru antybiotyku jako reprezentanta tej grupy leków oraz w rozdziale 1.1 scharakteryzowano pozostałe grupy leków wskazywane przez ekspertów klinicznych, które mogą być stosowane w ramach SoC w Polsce.

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD, rozdział 4.2. str. 50-51) przedstawiono opis technologii opcjonalnych na przykładzie antybiotyku tetracyklinowego doksycykliny. Na str. 50 przedstawiono również informację dotyczącą sposobu finansowania wszystkich możliwych leków, które mogą być stosowane w ramach SoC w Polsce, mianowicie „wymieniane w wytycznych klinicznych oraz wskazywane przez ekspertów opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania wśród pacjentów z HS w tym antybiotykoterapia nie są finansowane przez płatnika publicznego w leczeniu pacjentów z HS”.

Doksycykлина to najbardziej popularny antybiotyk z grupy tetracyklin. Substancja ta hamuje rozwój wielu szczepów bakterii i ma szerokie spektrum działania. Biorąc pod uwagę powyższe jako reprezentanta antybiotykoterapii systemowej opartej na tetracyklinach wybrano produkt leczniczy Doxycyclinum Polfarmex, zawierający doksycyklinę.

Inne możliwe leki, które mogą być stosowane u pacjentów z HS w ramach SoC w Polsce wymieniane przez ekspertów klinicznych to: rifampicyna, klindamycyna i acitretyna. W załączniku 1.1 przedstawiono charakterystykę tych trzech technologii opcjonalnych.

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące uwzględnienia antybiotyków dostępnych na liście dla seniorów 65+

Lista darmowych leków dla seniorów 65+ obowiązuje od 1 września 2023 r. (została utworzona po dacie złożenia wniosku). Bezpłatne leki dla pacjentów w wieku 65+ przysługują osobom, u których rozpoznano schorzenie, które jest zgodne z zakresem wskazań objętych refundacją. Seniorzy z rozpoznanym HS nie spełniają powyższego warunku, ponieważ żaden z antybiotyków nie jest refundowany w HS. Oznacza to, że antybiotykoterapia dla wszystkich pacjentów z HS, bez względu na ich wiek, nie jest refundowana. Ponadto w obu badaniach klinicznych (SUNSHINE/SUNRISE) dla leku sekukinumab średnia wieku pacjentów wynosiła od 35,5 do 37,3 lat, a zatem jest znacznie niższa niż 65 lat.

Wobec powyższego uwzględnienie antybiotyków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów w wieku 65+ nie byłoby prawidłowym podejściem.

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące wyboru komparatora

Zabieg chirurgiczny lub leczenie laserowe nie stanowi właściwego komparatora dla sekukinumabu, ponieważ stosowany jest jedynie jako środek tymczasowy w ostrej fazie choroby lub w przypadku pacjentów nie odpowiadających na leczenie farmakologiczne. U chorych po wykonaniu zabiegu chirurgicznego obserwuje się poprawę, jednak leczenie to może dotyczyć rozległych obszarów i wiązać się z wysoką chorobowością. Ponadto, w zależności od umiejscowienia zmian oraz obszaru wycięcia, leczenie to może prowadzić do oszpecenia chorego oraz do utraty pełnej sprawności. Należy również podkreślić, iż eksperci z którymi zostały przeprowadzone konsultacje w trakcie prac nad analizami również nie wskazywali laseroterapii oraz zabiegów chirurgicznych jako potencjalnych komparatorów do leczenia biologicznego.

Podejście dotyczące potencjalnych komparatorów przyjęte w analizach jest również tożsame z przygotowaną przez AOTMiT analizą weryfikacyjną dot. leku Humira [1]. Analitycy Agencji nie wskazywali laseroterapii oraz zabiegów chirurgicznych jako zasadnych komparatorów do leczenia biologicznego w HS.

Adalimumab nie stanowi obecnie w Polsce opcji terapeutycznej finansowanej ze środków publicznych. Był on dostępny dla pacjentów jedynie w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), co zgodnie z definicją RDTL oznacza, że jest finansowany odrębnie ze środków Funduszu Medycznego i przeznaczony jest dla pojedynczych pacjentów z HS (ograniczony dostęp do leczenia ADA - jedynie w szpitalach III stopnia referencyjności; finansowany do wysokości rocznego limitu w danym szpitalu; uwarunkowany uzyskaniem pozytywnej opinii konsultanta poświadczającej zasadność wdrożenia leczenia u danego pacjenta, określony czas podania leku – 3 mies., po którym należy ubiegać się o kontynuację leczenia). W opinii eksperta klinicznego przedstawionej w dokumentacji AOTMiT adalimumab stosowany był zaledwie u ~2% pacjentów z HS i stanowi obecnie opcję terapeutyczną praktycznie niedostępną dla pacjentów. **Biorąc pod uwagę powyższe adalimumab nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej leczenia HS w Polsce i nie jest dostępny dla szerszej grupy pacjentów z HS, tak jak ma to miejsce w przypadku antybiotykoterapii, która stanowi standard leczenia HS w Polsce i może być stosowane na każdym etapie zaawansowania choroby.**

Ponadto zgodnie z aktualnym komunikatem MZ [2] adalimumab (Humira) znalazł się na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z tego względu w analizach nie uwzględniono nierefundowanego adalimumabu jako adekwatnego komparatora.

Ad. 2.

UWAGA AOTMiT:

- 2. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Opis zastosowanych kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych nie wskazuje, czy zostały zastosowane hasła słownikowe podczas wyszukiwania.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące procesu wyszukiwania badań pierwotnych w AKL

W ramach konstruowania strategii wyszukiwania w medycznych bazach danych przez OVID zastosowano kwerendy uwzględniające tezaury terminów Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz MeSH (*Medical Subject Headings*).

Terminy, dla których zastosowano hasła słownikowe w przeprowadzonych strategiach wyszukiwania oznaczane są podczas wyszukiwania przez bazę Ovid jako „/”.

Strategię wyszukiwania skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH i Emtree z uwzględnieniem następujących słów kluczowych:

- suppurative hidradenitis/
- Hidradenitis Suppurativa/
- "Acne Inversa"/
- secukinumab/

Ad. 3.

UWAGA AOTMI:

3. *AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia). W ramach charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach nie zdefiniowano SoC.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące kryteriów selekcji badań pierwotnych w zakresie komparatora

Charakterystyka technologii zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy w ramach terapii standardowej (SoC) została przedstawiona w załączniku analizy klinicznej (Rozdział 10.3.1 oraz 10.3.2).

W badaniach włączonych do przeglądu w ramach terapii standardowej (SOC) dozwolone było stosowanie miejscowej lub ogólnoustrojowej antybiotykoterapii obejmującej tetracykliny (m.in. minocyklinę oraz doksykycynę), leki przeciwbólowe oraz środki antyseptyczne i opatrunkowe.

Ad. 4.

UWAGA AOTMI:

4. *Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach AKL nie spełnia kryterium zgodności z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach schematu PICO wskazano, iż wnioskowana interwencja będzie stosowana w dawce 300 mg podawana co 4 tyg. (analiza podstawowa), a w ramach analizy dodatkowej uwzględniono stosowanie sekukinumabu co 2 tyg. – kryteria włączenia obejmowały wyłącznie fazę podtrzymującą terapii sekukinumabem. Natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, a także ChPL Cosentyx, terapię sekukinumabem rozpoczyna się od dawki początkowej: dawka początkowa maksymalna to podanie 300 mg, podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4; a dopiero po niej następuje dawka podtrzymująca (podanie 300 mg co miesiąc), co nie zostało uwzględnione w zdefiniowanych kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę na potencjalne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie sekukinumabu stosowanego w ramach dawki początkowej i w ramach dawki podtrzymującej.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące kryteriów selekcji badań pierwotnych w zakresie interwencji

Przegląd systematyczny w ramach AKL **spełnia kryterium zgodności** z charakterystyką wnioskowanej technologii. W ramach definiowania kryteriów włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICO) w zakresie ocenianej interwencji przedstawiono informację, iż „schemat dawkowania jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla sekukinumabu oraz z zapisami proponowanego programu lekowego”.

Co oznacza, iż schemat dawkowania podtrzymującego, będącego przedmiotem analizy głównej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego został poprzedzony zastosowaniem dawek początkujących.

Ponadto, szczegółowy opis schematu dawkowania w obu badaniach włączonych do analizy skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdziale 10.3.1 oraz 10.3.2 dotyczącym „Charakterystyk badań klinicznych włączonych do przeglądu”:

„Sekukinumab w dawce 300 mg zastosowano wyjściowo, jak również w 0.,1.,2.,3. oraz 4 tygodniu leczenia (dawka początkowa), następnie SEC w dawce 300 mg stosowano w schemacie co 4 tygodnie (q4w) począwszy od 8 do 48 tygodnia leczenia. W celu zachowania zaślepienia próby, u pacjentów zastosowano również podskórną iniekcję zawierającą placebo, w schemacie co 4 tygodnie począwszy od 6 do 50 tyg. obserwacji. Pacjenci otrzymali dodatkowo iniekcję placebo w 17, 18 oraz 19 tygodniu obserwacji w celu zachowania zaślepienia w okresie reindukcji”.

Ad. 5.

UWAGA AOTMiT:

5. *Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach AKL nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach definiowania SoC uwzględniono wyłącznie antybiotyki, pominięto laseroterapię oraz zabiegi chirurgiczne.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono szczegółowe wyjaśnienie dotyczące wyboru technologii opcjonalnych dla sekukinumabu w leczeniu HS.

Przegląd systematyczny w ramach AKL nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi w populacji docelowej, ze względu na fakt, iż żadna z rozpatrywanych opcji terapeutycznych, wskazywana w wytycznych klinicznych, stanowiąca obecnie w Polsce praktykę kliniczną (w oparciu o opinię ekspertów klinicznych) nie jest obecnie refundowana w docelowej populacji chorych w Polsce.

Leczenie przeciwzapalne HS, obejmujące m.in. antybiotykoterapię, stanowi standard leczenia HS w Polsce i może być stosowane na każdym etapie zaawansowania choroby. Ponadto, w przypadku zmian zapalnych oraz nieodwracalnych (ang. *damage*) leczenie przeciwzapalne (obejmujące m.in. antybiotykoterapię) stosowane jest w celu usunięcia stanu zapalnego, aby można było przeprowadzić zabieg chirurgiczny. **Systemowa antybiotykoterapia jest kluczowa w leczeniu HS także i na świecie [9].**

W ramach definiowania technologii opcjonalnych dla sekukinumabu nie uwzględniono laseroterapii oraz zabiegów chirurgicznych, mając na uwadze w pierwszej kolejności opinię ekspertów klinicznych odnośnie aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu HS w Polsce, jak również szczegółową argumentację przedstawioną oraz zaakceptowaną w analizie weryfikacyjnej dla leku Humira [1].

Zabieg chirurgiczny lub leczenie laserowe nie stanowi właściwego komparatora dla sekukinumabu, ponieważ stosowany jest jedynie jako środek tymczasowy w ostrej fazie choroby lub w przypadku pacjentów nie odpowiadających na leczenie farmakologiczne (potwierdza to również opinia Agencji w analizie weryfikacyjnej dla leku Humira [1]). U chorych po wykonaniu zabiegu chirurgicznego obserwowana jest poprawa, jednak leczenie to może dotyczyć rozległych obszarów oraz być związane z wysoką chorobowością. W zależności od umiejscowienia zmian oraz rozległości zabiegu leczenie może prowadzić do oszpecenia chorego lub utraty pełnej sprawności. Ponadto, w analizie weryfikacyjnej dla leku Humira podkreślono, iż brak jest długoterminowych wyników przedstawiających odsetek nawrotów, jakość życia oraz zadowolenia pacjentów z zastosowanego leczenia [1]. W związku z powyższym zabieg chirurgiczny nie jest technologią alternatywną dla sekukinumabu.

Ad. 6.

UWAGA AOTMiT:

6. *Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia).*

Wątpliwości budzi brak uwzględnienia AE's oraz kosztów ich leczenia i monitorowania, jak również utraty użyteczności związanych z ich wystąpieniem. Wątpliwości analityków Agencji budzi także brak analizy

zużycia zasobów w SoC podczas stosowania leczenia biologicznego, w tym m.in. wpływu na zmianę częstości przeprowadzania laseroterapii lub zabiegów chirurgicznym (również w dłuższym horyzoncie czasowym). W analizie przyjęto w przypadku SOC, że wskaźnik przerwania leczenia po okresie indukcji (po 16 tyg.) wynosi 100%. Przyjęcie założenia o braku stosowania jakiegokolwiek leczenia (w tym antybiotykoterapii, laseroterapii czy leczenia chirurgicznego), tym samym również pominięcie kosztów leczenia i monitorowania pacjentów nie wydaje się zasadne. Dodatkowo, nie jest jasne, czy do przerwania leczenia SoC po okresie indukcji dochodzi w obu ramionach analizy, czy tylko w ramieniu komparatora.

W analizie wskazano, iż koszt antybiotykoterapii nie jest istotny i nie będzie miał znacznego wpływu na wyniki analizy, jednak nie przedstawiono zestawienia możliwych do stosowania antybiotyków ani innych terapii oraz kosztów ich stosowania, przez co nie ma możliwości weryfikacji ww. założenia. Ponadto, wskazano, iż „w skład SOC wchodzi leki nierefundowane”, natomiast nie uwzględniono, że dla pacjentów w wieku od 65 r.ż. część leków, w tym antybiotyki, są dostępne bezpłatnie.

W analizie nie wskazano na jakiej podstawie przyjęto, że efekt uzyskany w 52. tygodniu terapii zostanie zachowany do końca horyzontu czasowego analizy. Założenia tego nie testowano w ramach analizy wrażliwości.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia AEs w modelu

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 analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych oraz obniżenia użyteczności związanego z ich wystąpieniem (AE, str. 16, 19). Uwzględnienie serious AEs disutility w modelu spowoduje wzrost ICUR o zaledwie 0,47%.

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące braku analizy zużycia zasobów w postaci laseroterapii lub zabiegów chirurgicznych

Zgodnie z Wytycznymi HTA zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, a założenia dobrze uzasadnione. Z uwagi na brak analiz wpływu stosowania terapii biologicznej na zmianę częstości przeprowadzania laseroterapii lub zabiegów chirurgicznym nie ma możliwości przypisania zużycia zasobów do rozważanych ramion. Model pozwala na uwzględnienie zużycia zasobów jedynie w zależności od stanów modelu, ale jest ono określone na podstawie brytyjskiej publikacji. Nie zidentyfikowano danych odpowiednich dla warunków polskich. A zatem uwzględnienie wskazanych przez Agencję zmian zużycia zasobów mogłoby się wiązać z wieloma ograniczeniami.

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przerwania leczenia w modelu

W modelu 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). Chorzy, którzy przegrali leczenie biologiczne z jakiegokolwiek innego powodu również przechodzą na SOC i otrzymują SOC aż do śmierci.

Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie SOC, po okresie indukcji przechodzą do stanu NR (AE, str.14). Wskaźnik przerwania leczenia po okresie indukcji w przypadku SOC (równy 100%) oznacza, że wszyscy pacjenci kontynuują leczenie SOC. Nie oznacza to braku stosowania leczenia, a jedynie pozostanie w stanie HiSCR $<$ 50, w którym uwzględniono koszty monitorowania pacjentów u dermatologa (AE, str.21-22).

A zatem uwaga jest niezasadna, gdyż nie pominięto kosztów po przerwaniu leczenia po okresie indukcji i nie dochodzi do przerwania SOC w żadnym z ramion. Modelowanie przepływu pacjentów opisano w rozdziale 1.4.1 analizy ekonomicznej (str. 13-14).

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia kosztów antybiotykoterapii w modelu

W analizie ekonomicznej uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów różniące porównywane technologie medyczne tj. SEC+SOC oraz SOC. Koszty leków wchodzących w skład SOC (antybiotyków) uznano za nieróżniące, gdyż występują w obu ramionach.

Ponadto standardowa terapia HS głównie opiera się na stosowaniu leków nierefundowanych przez płatnika w HS. Jak wskazano w odpowiedzi na punkt 1 niniejszego pisma, koszty antybiotykoterapii są ponoszone przez pacjentów z HS. Nowelizacja ustawy wprowadza możliwość otrzymania darmowych leków dla osób powyżej 65 r.ż. jedynie zgodnie ze wskazaniami, które obejmuje refundacja.

Warto zauważyć, że w analizie nie wspomniano o liście darmowych leków dla seniorów 65+, gdyż została ona utworzona dwa miesiące po dacie złożenia wniosku.

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące utrzymania długoterminowej skuteczności SEC w modelu

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności SEC w leczeniu HS nie są dostępne – nie ma dostępnych dowodów sugerujących, że wystąpi zmiana skuteczności podczas długotrwałego leczenia, a dane z badań SUNSHINE/SUNRISE wskazują na utrzymanie efektu w okresie podtrzymującym, o czym świadczą względnie stałe odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (AE, Tabela 6). W analizie założono zatem, że efekt uzyskany w 52. tygodniu terapii zostanie zachowany do końca horyzontu czasowego analizy (AE, str. 18).

Ad. 7.

UWAGA AOTMiT:

7. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądów systematycznych: opublikowanych analiz ekonomicznych oraz badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 1 pkt 3 oraz § 5 ust. 8 Rozporządzenia). W ramach opisów metodologii przeprowadzania przeglądów nie wskazano liczby analityków oraz postępowania w przypadku niezgodności między analitykami.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzupełnienie dotyczące metodologii przeprowadzania przeglądów systematycznych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych oraz badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (MP, MM). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej (ICO) na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla sekukinumabu w leczeniu HS (brak niezgodności pomiędzy analitykami).

Ad. 8.

UWAGA AOTMiT:

8. Analiza wrażliwości AE nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Nie wskazano uzasadnienia testowania w ramach analizy wrażliwości wartości użyteczności zaczerpniętych tylko z jednej publikacji (Willems 2020), odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące testowania zmienności wartości użyteczności

W tabeli 16 (AE, str. 23-24) wskazano uzasadnienie zakresu zmienności parametrów modelu, w tym użyteczności stanów zdrowia.

W ramach przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia odnaleziono 3 prace (*HS utility report*, Willems 2020, NICE 2016). W analizie podstawowej uwzględniono *HS utility report* zawierający szacunki pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE jako najlepsze źródło danych. W analizie wrażliwości rozważono alternatywne wartości zaproponowane przez Willems 2020 (oparte o raport NICE 2016). Publikacja Willems 2020 jest jedyną, poza *HS utility report*, zidentyfikowaną pracą zawierającą wartości odpowiadające uwzględnionym w analizie stanom.

Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w AE w rozdziale 1.4.3.6 (str. 22) oraz w rozdziale 2.2.4 (str. 35-36).

Ad. 9.

UWAGA AOTMiT:

9. AE nie została przeprowadzona w dwóch wariantach (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia) – pominięto oszacowania z perspektywy wspólnej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące analizowanych perspektyw w AE

W rozdziale 1.3.3 analizy ekonomicznej (str. 11) wskazano, że z uwagi na fakt, że wszystkie koszty różniące są ponoszone przez płatnika publicznego (świadczeniobiorca nie ponosi uwzględnionych w analizie kosztów terapii) wyniki analizy CUA uzyskane dla perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami analizy oszacowanymi dla perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W związku z tym nie rozróżniono osobnych wyników dla tych dwóch perspektyw.

Ad. 10.

UWAGA AOTMiT:

10. Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). W oszacowaniach dla wskazań, dla których funkcjonują programy lekowe uwzględniono jedynie liczbę pacjentów w programach lekowych, co stanowi zawężenie względem wskazań zarejestrowanych i tym samym niedoszacowanie liczby pacjentów.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach wskazuje, że AWB ma zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i nie definiuje w sposób jednoznaczny, że powinna to być populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem leku. W AWB wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana określono na podstawie rzeczywistej populacji stosującej leczenie biologiczne, tj. na podstawie liczby osób aktywnie leczonych w ramach dedykowanych programów lekowych we wskazaniach zgodnych z ChPL Cosentyx® (o ile takie występują). Powyższa liczba określa realną populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Należy również podkreślić, iż szacowania te mają jedynie charakter poglądowy i nie wpływają na wyniki i wnioski płynące z przedstawionej AWB.

Ponadto takie oszacowanie jest tożsame z kalkulacjami przedstawionymi w innych analizach weryfikowanych przez AOTMiT ([3, 4]), w ramach, których analitycy nie identyfikowali ich jako punkt niespełniający § 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia.

Ad. 11.

UWAGA AOTMiT:

11. Analiza wpływu na budżet (AWB) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). W analizie nie wskazano, czy we wnioskowanym wskazaniu sekukinumab jest stosowany u pacjentów z NS, np. w ramach kontynuacji leczenia po badaniu klinicznym lub w ramach leczenia bez refundacji.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów z HS, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

W czasie przygotowywania analiz liczba pacjentów z HS stosujących sekukinumab była [REDACTED]

Ad. 12.

UWAGA AOTMiT:

12. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W ramach obliczeń przedstawionych w arkuszu kalkulacyjnym niewłaściwie oszacowano średnią wartość z zakresu podanego przez eksperta (450-500) oraz niewłaściwie przypisano maksymalną wartość liczebności pacjentów podaną przez ekspertów (uwzględniono: 470). Błędne oszacowanie liczebności populacji w wariancie maksymalnym miało także wpływ na błędne oszacowanie liczebności populacji w wariancie podstawowym.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono stosowane wyjaśnienia dotyczące przeprowadzonych obliczeń.

W arkuszu kalkulacyjnym przedstawiono wartości dotyczące ogólnej liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu wskazane przez ekspertów klinicznych.

	Odpowiedź			
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Komentarz	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie powyższej liczby pacjentów eksperci wskazali również ilu pacjentów będzie włączonych do programu lekowego dla HS w pierwszych dwóch latach od jego uruchomienia (tabela poniżej).

		Odpowiedź			
		Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego dla HS	1 rok refundacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2 rok refundacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Powyższe dane w podziale na pierwszy i drugi rok refundacji zostały uwzględnione w obliczeniach przedstawionych w arkuszu kalkulacyjnym. Średnia wartość z zakresu podanego przez ekspertów została obliczona na ich podstawie ([REDACTED]). Te same wielkości posłużyły również do oszacowania

liczebności populacji w wariancie maksymalnym. Biorąc pod uwagę powyższe wyjaśnienia AWB zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Ad. 13.

UWAGA AOTMiT:

13. AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Koszty nieróżniące nie wpływają na wyniki inkrementalne, jednak ich pominięcie w ramach ww. oszacowań jest niezasadne i prowadzi do zaniżenia kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W analizie wpływu na budżet (AWB, str. 32, rozdział 1.8.4.) przedstawiono aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. 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. Powszechnie stosowane antybiotyki u pacjentów z populacji docelowej (HS) odnoszą się jedynie do perspektywy wspólnej (100% odpłatność pacjenta za koszty leków stosowanych w terapii standardowej). Należy również zauważyć, że koszty te stanowią koszty nieróżniące porównywane technologie medyczne, a zatem **uwzględnienie ich nie wpłynie na wnioski płynące z analizy oraz wielkość wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (odpłatność zerowa po stronie płatnika).

Ad. 14.

UWAGA AOTMiT:

14. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

- w APD pozycje: 5, 6, 72-75;
- w AKL pozycje: 33, 34, 39, 45;
- w AE pozycje: 1, 2, 5, 6, 7, 13;
- w AWB pozycje: 3, 14.

Ponadto, wielokrotnie powoływano się na „dane wnioskodawcy”, co uniemożliwia identyfikację źródeł, na które się powołano.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji.

Dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, o których wspomina Agencja zostaną dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

W APD pozycja:

- 5. Dane bibliograficzne ekspertów biorących udział w spotkaniu wymieniono w odpowiedzi na punkt 15.
- 6. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cosentyx® dołączony przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

- 72. Matusiak L, et al. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity JAAD 2010;62(4):706–708.
- 73. Onderdijk AJ, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(4):473–8.
- 74. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2001;144(4):809–13.
- 75. Balieva F, et al. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D™: a European multicentre study in 13 countries. Br J Dermatol. May 2017;176(5):1170–1178.

W AKL pozycje:

- 33. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.
- 34. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.
- 39. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.
- 45. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma. ChPL leku Cosentyx® dostępna na stronie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf

W AE pozycje:

- 1. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.
- 2. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.
- 5, 6, 7, - są to analizy Wnioskodawcy dla leku Cosentyx® dołączone do wniosku refundacyjnego odpowiednio APD, AKL i BIA (AWB).
- 13. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cosentyx® dołączony przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

W AWB pozycje:

- 3. Dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.
- 14. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cosentyx® dołączony przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

Ad. 15.

UWAGA AOTMI:

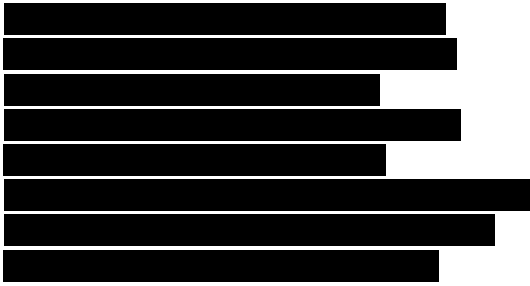
15. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). W analizach powołano się na niepublikowane dane oraz na opinie ekspertów, dla których nie przedstawiono danych osobowych ekspertów oraz szczegółowych wyników ankiet.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono imiona i nazwiska ekspertów klinicznych w dziedzinie dermatologii, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym oraz ekspertów klinicznych biorących udział w Advisory Board. Wyniki ankiet zostały dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym wzięli udział następujący eksperci kliniczni:

[Redacted names of clinical experts]



UWAGA AOTMiT:

Zwracam się także z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach, w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji, skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych źródeł.

Materiały nieopublikowane, o których wspomina Agencja zostaną dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

UWAGA AOTMiT:

Dotatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o przestanie Agencji plików publikacji wymienionych w bibliografii Analiz wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych źródeł.

Pliki publikacji wymienionych w bibliografii analiz, o których wspomina Agencja zostaną dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

UWAGA AOTMiT:

Zwracam się także z uprzejmą prośbą o wskazanie postępowania lub implementację do modelu elektronicznego AE metody aktualizowania wyników deterministycznych bez konieczności uruchamiania PSA, która znacznie spowalnia proces weryfikacji.

ODPOWIEDŹ INAR:

Na prośbę Agencji przedstawiono sposób postępowania w przypadku aktualizacji wyników deterministycznych w modelu ekonomicznym

Model ma wbudowaną opcję przeprowadzenia OWSA bez konieczności uruchamiania PSA. Służy do tego specjalnie dedykowany przycisk *Run scenario analysis* znajdujący się w zakładce o nazwie *One-Way SA*.

Listę testowanych parametrów można dowolnie modyfikować poprzez uzupełnienie tabeli *Scenario Input List* (komórki C24:G35). Po naciśnięciu wyeksponowanego przycisku *Run scenario analysis* wyniki generowane są automatycznie w tabeli poniżej (począwszy od wiersza nr 50). Cały proces jest zoptymalizowany i przy obecnej liczbie testowanych parametrów trwa kilka sekund.

UWAGA AOTMiT:

Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie aktualnej wysokości progu opłacalności: 190 380 zł.

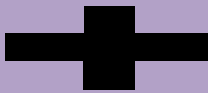
ODPOWIEDŹ INAR:

Na prośbę Agencji w załączniku 1.2 przedstawiono wyniki uwzględniające obowiązujący na dzień przygotowania uzupełnień (27.11.2023 r.) próg opłacalności w wysokości 190 380 PLN

Analizę ekonomiczną (AE) zaktualizowano o nowy próg opłacalności. Dodatkowo w AE i AWB przedstawiono wyniki uwzględniające aktualną cenę oraz aktualny RSS dla leku Cosentyx® obowiązujące po dacie złożenia wniosku.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto* [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.	4 093,86	4 421,37	4 686,65	4 686,65	[REDAKTED]
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg/2 ml, 1 wstrz.	4 093,86	4 421,37	4 686,65	4 686,65	[REDAKTED]

*od listopada 2023 roku zmianie uległa marża hurtowa z 5% na 6%

Do niniejszego pisma załączono zaktualizowaną wersję modelu ekonomicznego (plik Excel) analizy ekonomicznej oraz AWB (plik Excel).

1.1. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych - uzupełnienie

Inne możliwe leki, które mogą być stosowane u pacjentów z HS w ramach SoC w Polsce wymieniane przez ekspertów klinicznych to: rifampicyna, klindamycyna i acitretyna.

Tabela 1. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej w ramach SOC: rifampicyna (Rifampicyna TZF) [5]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Rifampicyna
Postać farmaceutyczna	Rifampicyna TZF, 150 mg, kapsułki twarde Rifampicyna TZF, 300 mg, kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: J04AB02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgruźlicze, antybiotyki
Mechanizm działania	Ryfampicyna jest antybiotykiem przeciwgruźliczym działającym bakteriobójczo. Działa zwłaszcza na szybko namnażające się bakterie zewnątrzkomórkowe, lecz wykazuje również działanie na bakterie znajdujące się wewnątrz komórek. Ryfampicyna wykazuje działanie na powoli i średnio szybko namnażające się prątki <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gruźlica. W skojarzeniu z innymi lekami przeciwprątkowymi stosuje się w leczeniu wszystkich postaci gruźlicy, w tym zdiagnozowanych po raz pierwszy, zaawansowanych, przewlekłych i lekoopornych. Ryfampicyna jest skuteczna w leczeniu większości zakażeń wywołanych przez atypowe szczepy <i>Mycobacterium</i>. ▪ Trąd. W skojarzeniu z co najmniej jednym innym lekiem działającym na prątki trądu stosuje się w leczeniu postaci trądu licznoprątkowej oraz skąpoprątkowej, aż do likwidacji zakażenia. ▪ Bruceloza, legionelloza i ciężkie zakażenia wywołane przez gronkowce. Aby zapobiec rozwojowi szczepów opornych, ryfampicynę stosuje się w skojarzeniu z innym antybiotykiem odpowiednim w leczeniu danego zakażenia. ▪ Zapobieganie meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych. Leczenie bezobjawowych nosicieli <i>Neisseria meningitidis</i> w celu wyeliminowania meningokoków z części nosowej gardła. ▪ Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i>. Leczenie bezobjawowych nosicieli <i>H. influenzae</i> i zapobieganie rozwojowi zakażenia u narażonych na kontakt z tą bakterią dzieci w wieku 4 lat lub młodszych.
Wskazanie do stosowania w hidradenitis suppurativa	NIE (stosowana poza wskazaniem)
Zalecane dawkowanie	Produkt leczniczy w dawce wyliczonej odpowiednio do masy ciała pacjenta, podaje się raz na dobę
Sposób podawania	Doustnie
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na ryfampicynę lub inne antybiotyki z grupy ryfamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Żółtaczka. Leczenie sakwinawirem lub rytonawirem.
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane występujące podczas codziennego lub przerywanego podawania leku: Reakcje skórne; Zaburzenia żołądka i jelit; Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego; Zaburzenia krwi i układu chłonnego; Zaburzenia układu immunologicznego.</p> <p>Jeśli wystąpią ciężkie powikłania, takie jak niewydolność nerek, trombocytopenia lub niedokrwistość hemolityczna, konieczne jest przerwanie leczenia i nie należy nigdy powracać do leczenia ryfampicyną.</p> <p>Sporadycznie obserwowano zaburzenia miesiączkowania podczas długotrwałego leczenia gruźlicy przy zastosowaniu schematu z ryfampicyną.</p> <p>Ryfampicyna może powodować czerwonawe zabarwienie moczu, potu, śliny i łez. Należy uprzedzić o tym pacjenta. Miękkie soczewki kontaktowe mogą zostać trwale zabarwione.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna ul. A. Fleminga 2 03-176 Warszawa

Informacje	Dane
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/0850; Pozwolenie nr R/0849
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Rifampicyna TZF, 150 mg: 03.02.1973 r. Rifampicyna TZF, 300 mg: 17.12.1974 r
Status refundacyjny w Polsce, zakres wskazań objętych refundacją	Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy [6]

Tabela 2. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej w ramach SOC: klindamycyna (Rifampicyna TZF) [7]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Klindamycyna
Postać farmaceutyczna	Clindamycin MIP 150/300/600 150 mg; 300 mg; 600 mg, tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: J01FF01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego – linkozamidy
Mechanizm działania	Klindamycyna jest półsyntetyczną pochodną linkomycyny. Należy do grupy linkozamidów, które jako piranozydy nie wykazują żadnego podobieństwa do dotychczas znanych antybiotyków. W zależności od wrażliwości drobnoustroju i stężenia antybiotyku klindamycyna może działać bakteriostatycznie lub bakteriobójczo.
Wskazania do stosowania	Zakażenia bakteryjne spowodowane szczepami wrażliwymi na klindamycynę: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenia kości i stawów, ▪ zakażenia ucha, nosa oraz gardła, ▪ zakażenia w obrębie zębów i odzębowe zapalenia kości szczęki i żuchwy, ▪ zakażenia dolnych dróg oddechowych, ▪ zakażenia w obrębie jamy brzusznej, ▪ zakażenia w obrębie miednicy i żeńskich narządów płciowych, ▪ zakażenia skóry i tkanek miękkich, ▪ płonica. W przypadku ciężkiego zakażenia zaleca się zastosowanie leku w postaci dożylniej zamiast doustnej.
Wskazanie do stosowania w hidradenitis suppurativa	NIE (stosowana poza wskazaniem)
Zalecane dawkowanie	W zależności od ciężkości i lokalizacji zakażenia.
Sposób podawania	Doustnie
Przeciwwskazania	U pacjentów ze znaną nadwrażliwością na klindamycynę lub linkomycynę (z powodu alergii krzyżowej) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądka i jelit: Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) mogą pojawić się objawy niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty lub biegunka o lekkim przebiegu. Wszystkie te objawy są zależne od dawki i ustępują w trakcie terapii lub po jej zakończeniu. Może również dojść do zapalenia przełyku, języka lub błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) obserwowano rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) obserwowano takie objawy alergii, jak odropodobna wysypka, swędzenie i pokrzywka. Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) występują obrzęki (obrzęk Quinckego, obrzęki stawów), gorączka polekowa oraz rumień wielopostaciowy (np. zespół Stevensa-Johnsona) i zespół Lyella. Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) obserwowano wstrząs anafilaktyczny. Powyższe reakcje mogą pojawić się już po pierwszym podaniu leku. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Zaburzenia obrazu krwi występują rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i są przemijające, mogą mieć podłoże toksyczne lub alergiczne; może wystąpić trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia, neutropenia lub granulocytopenia. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) obserwowano przemijające niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) występowało przemijające zapalenie wątroby z żółtaczką cholestatyczną. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) obserwowano świąd,

Informacje	Dane
	<p>złączające i pęcherzowe zapalenie skóry.</p> <p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Bardzo rzadko (<1/10 000) obserwowano zapalenie pochwy.</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bardzo rzadko (<1/10 000) obserwowano zapalenie wielostawowe.</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: Blokada nerwowo-mięśniowa występuje rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1 000).</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>MIP Pharma Polska Sp. z o. o</p> <p>80-175 Gdańsk ul. Orzechowa 5</p> <p>58 322 16 11</p> <p>58 322 16 13</p> <p>Info@mip-pharma.pl</p>
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	10013, 10014, 10015
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	25.09.2003
Status refundacyjny w Polsce, zakres wskazań objętych refundacją	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [6]

Tabela 3. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej w ramach SOC: acitretyna (Acitren) [8]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Acitretyna
Postać farmaceutyczna	Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: D05BB02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego
Mechanizm działania	Acytretyna, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. W badaniach przedklinicznych dotyczących tolerancji acytretyny nie stwierdzono istotnego działania mutagennego lub rakotwórczego i nie było oznak bezpośredniej hepatotoksyczności. W badaniach na zwierzętach wykazano, że acytretyna jest wysoce teratogenna.
Wskazania do stosowania	<p>Do objawowego leczenia wyjątkowo ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry niepoddających się standardowemu leczeniu, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ łuszczyca zwykła, zwłaszcza postaci erytrodermiczna i krostkowa, ▪ rogowacenie dłoni i podeszew, ▪ łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew, ▪ rybia łuska, ▪ choroba Dariera, ▪ łupież czerwony mieszkowy, ▪ liszaj płaski skóry i błon śluzowych.
Wskazanie do stosowania w hidradenitis suppurativa	NIE (stosowana poza wskazaniem)
Zalecane dawkowanie	Dawkowanie zależy od objawów klinicznych choroby oraz tolerancji pacjenta na produkt leczniczy. Dawka musi być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez lekarza prowadzącego, ze względu na różnice w szybkości wchłaniania i metabolizmu acytretyny.
Sposób podawania	Doustnie
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne retynoidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Produktu leczniczego Acitren nie wolno podawać kobietom karmiącym piersią.</p> <p>Acitren jest przeciwwskazany u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ▪ ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ▪ przewlekłym podwyższonym stężeniem lipidów we krwi.
Działania niepożądane	Działania niepożądane obserwowane są u większości pacjentów przyjmujących acytretynę. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu leczenia acytretyną. Na początku leczenia czasami obserwuje się pogorszenie objawów

Informacje	Dane
	łuszczycy. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są objawy hiperwitaminozy A, np. suchość ust, którą można złagodzić stosowaniem tłustej maści.
Podmiot odpowiedzialny	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 18728 – Acitren, 10 mg, kapsułki, twarde Pozwolenie nr 18729 – Acitren, 25 mg, kapsułki, twarde
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	20.09.2011
Status refundacyjny w Polsce, zakres wskazań objętych refundacją	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [6]

1.2. Zaktualizowane wyniki AE i AWB

Wyniki analizy ekonomicznej

W tabeli poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AE.

Wariant	SEC+SOC		SOC		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa [PLN]*
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
Z uwzględnieniem RSS								
Analiza podstawowa	██████	12,78	2 990	12,34	██████	0,44	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	24,43	7 166	23,79	██████	0,64	██████	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	5,19	1 379	4,91	██████	0,28	██████	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	8,65	2 198	8,26	██████	0,39	██████	██████
Użyteczności: SEC 0-52 tyg.	██████	13,38	2 990	13,04	██████	0,35	██████	██████
Użyteczności: Willems 2020	██████	11,71	2 990	11,18	██████	0,52	██████	██████
Wiek startowy: 18 lat	██████	14,81	3 321	14,35	██████	0,46	██████	██████
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%	██████	12,78	3 289	12,34	██████	0,44	██████	██████
Max koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym	██████	12,78	4 485	12,34	██████	0,44	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS								
Analiza podstawowa	██████	12,78	2 990	12,34	██████	0,44	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	24,43	7 166	23,79	██████	0,64	██████	██████
Horyzont czasowy: 10 lat	██████	5,19	1 379	4,91	██████	0,28	██████	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	██████	8,65	2 198	8,26	██████	0,39	██████	██████
Użyteczności: SEC 0-52 tyg.	██████	13,38	2 990	13,04	██████	0,35	██████	██████
Użyteczności: Willems 2020	██████	11,71	2 990	11,18	██████	0,52	██████	██████
Wiek startowy: 18 lat	██████	14,81	3 321	14,35	██████	0,46	██████	██████
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%	██████	12,78	3 289	12,34	██████	0,44	██████	██████
Max koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym	██████	12,78	4 485	12,34	██████	0,44	██████	██████

*cena zbytu netto Cosentyx® 150 mg/ml lub Cosentyx® 300 mg/2 ml

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AWB.

Tabela 4. AWB – wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Analiza podstawowa	73 480	73 480	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	70 400	70 400	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	82 720	82 720	■	■	■	■
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL +10%	73 480	73 480	■	■	■	■
Minimalny koszt monitorowania SoC	55 110	55 110	■	■	■	■
Maksymalny koszt monitorowania SoC	110 220	110 220	■	■	■	■

Tabela 5. AWB – wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Analiza podstawowa	73 480	73 480	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	70 400	70 400	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	82 720	82 720	■	■	■	■
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL +10%	73 480	73 480	■	■	■	■
Minimalny koszt monitorowania SoC	55 110	55 110	■	■	■	■
Maksymalny koszt monitorowania SoC	110 220	110 220	■	■	■	■

SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej w ramach SOC: rifampicyna (Rifampicyna TZF) [5]	14
Tabela 2. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej w ramach SOC: klindamycyna (Rifampicyna TZF) [7]	15
Tabela 3. Charakterystyka technologii alternatywnej stosowanej w ramach SOC: acitretyna (Acitren) [8]	16
Tabela 4. AWB – wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	19
Tabela 5. AWB – wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS	19

REFERENCJE

1. Analiza Weryfikacyjna dla leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10L73.2)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/AWA/156_AWA_OT.4331.38.2019_Humira_\[adalim_umab\]_L73.2_2019.09.19_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/156/AWA/156_AWA_OT.4331.38.2019_Humira_[adalim_umab]_L73.2_2019.09.19_BIP.pdf)
2. MZ, Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych15>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/122/AWA/122_AWA_OT_4231.63.2022_Cosentyx_BIP_R_EOPTR.pdf
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/158/AWA/158_OT.4231.53.2021_Cosentyx_BIP_REOPTR.pdf
5. Charakterystyka produktu leczniczego Rifampicyna TZF: <https://www.gdziepolek.pl/produkty/67485/rifampicyna-tzf-kapsulki/charakterystyka-produktu/17915?ns=true>
6. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zwieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r>
7. Charakterystyka produktu leczniczego Clindamycin MIP: http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-23_Clindamycin_tablets_SPC.pdf
8. Charakterystyka produktu leczniczego Acitren: <https://www.gdziepolek.pl/produkty/1824/acitren-kapsulki/charakterystyka-produktu/153948?ns=true>