ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Humira

40 mg/0.4 ml solution for injection x 2 pre filled syringes + 2 alcohol pads

adalimumab

Терапевтично показание	Лечение на умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия.
Начало – край на процедурата	25.03.2019 г. – 20.12.2019 г.
Окончателно решение	Добавяне на терапевтичното показание на лекарствения продукт в Приложение 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).

Доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт Humira

Здравен проблем

1. Въведение

1.1. Здравен проблем

Заболяването гноен хидраденит се приема в съвременната медицина за имуномедиирано/автоинфламаторно хронично, рецидивиращо, представено от силно болезнени възпалителни възли, фистули и/или цикатрикси, настъпващо по-често от 2 или 3 пъти на 6 месеца, предимно в големите гънки на тялото. Засегнати са терминалните космени фоликули, предимно в области с апокринни потни жлези, с плътно запушване на фоликула, руптура, образуване на абсцеси и канали в дермата и хиподермата, а в по-късните стадии със склерозиране на тъканите и оформяне на цикатрикси причиняващи нарушен мотилитет на крайниците. ГХ заедно с акне конглобата, дисекиращ целулит на скалпа и пилонидален синус се представят като тетрада на фоликуларна оклузия.

Има различни клинични фенотипове с локализация по окосмената част на главата, лицето, по цялото тяло, седалището или около ануса. Може да се асоциира с други автоинфламаторни заболявания, като възпалителни заболявания на червата, спондилоартропатия, пиодерма гангренозум, метаболитен синдром.

Болестта може да протече десетки години без поставяне на точна диагноза (средно 8 години след първоначалната проява на симптомите) и да има тежки последствия за пациента, както системни (амилоидоза, симптоматична желязодефицитна анемия, спиноцелуларен карцином), така и козметични, загрозяващи деформации и психични депресивни състояния.

Независимо че етиопатогенезата не е напълно ясна, е доказан нарушен баланс в имунорегулиращите клетки в кожата на засегнатите области. Във възпалителните лезии на заболяването са установени повишени нива на TNF-α (5 пъти по-високи от тези при псориазис), IL -1b, IL-10. Бактериалната суперинфекция е вторична и отежнява клиничната картина. Доказани са генетични фактори, като мутации на γ секретазен генен комплекс.

При пациенти с ГХ качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL), е силно нарушено, в сравнение с пациенти с други кожни заболявания, като псориазис, атопичен дерматит, акне вулгарис и алопеция. При изразени остри възпалителни прояви е налице много силна болка, което заедно с отделяната неприятна миризма, нарушения мотилитет, прави болните невградими в социален и личен живот, намалява трудоспособността им и

води до изолация и икономически загуби. ГХ засяга младите хора, което го прави значим социален проблем.

Съгласно Международната класификация на болестите (МКБ) ГХ се отнася към други фоликуларни увреждания ***с код L73.2.***

Позициониране на новата здравна технология в диагностичните и терапевтичните процеси на анализираното заболяване

Според всички публикувани консенсуси - Европейски, Американски, Канадски, вкл. и Българския, приет от БДД през 2018 г. - за диагностика и лечение на това заболяване, adalimumab (Humira) е терапевтичен избор при умерените и тежките форми, неповлияни от комбинирани антибиотици, за намаляване на възпалителните прояви и подготовка за широка хирургична ексцизия при много тежките клинични форми с контрактури и цикатрикси. Включва се и следоперативно за превенция на рецидивите. Оценка за ефективността се дава на 3-ия месец за продължаване или спиране на тази терапия.

Humira е лекарствен продукт, който съдържа активното вещество adalimumab. Показан е за лечение на умерена до тежка активна форма на ГХ (акне инверса) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционалната системна терапия. Humira (adalimumab) е човешко IgG_1 моноклонално антитяло, което е насочено срещу TNF-α. В САЩ, Канада, Европейските държави и Япония е одобрен и се реимбурсира за лечение на ГХ, плакатен псориазис, ревматоиден артрит, псориатичен артрит, аксиален спондилоартрит, болест на Crohn, улцерозен колит и ювенилен идиопатичен артрит.

Здравната технология на Humira (adalimumab) е включена в Позитивния лекарствен списък (ПЛС), но до момента лечението с adalimumab за посочената индикация не се заплаща.

Принципи и критерии за диагностициране на заболяването. Прегледи и изследвания необходими за поставяне на диагнозата.

Диагнозата е клинична и се поставя на базата на подробна анамнеза и клиничен преглед при наличието на 3 критерия:

- *Типични лезии* (дълбоко ситуирани, болезнени нодули, абсцеси, дрениращи фистули и мостови цикатрикси)
- *Типична топография* (аксили, ингвинални гънки, перианална област, монс пубис и скалп)
- *Хронично-рецидивиращо протичане*

Диагностичнте критерии са приети на 2-ия Международен симпозиум за ГХ през март 2009 г., Сан Франциско САЩ. Най-сериозният проблем е късно поставената диагноза. ГХ може да бъде погрешно диагностициран като: инфекции на кожата, карбункули, нодуларно акне и фурункулоза, болест на Крон, туберкулоза или лимфогранулома. Най-често терапията е неадекватна, особено болезнените хирургични инзиции, което води до влошаване на тежестта на заболяването, странични ефекти и бързи рецидиви, намалена работоспособност, както и до тежки депресивни състояния. Могат да се наблюдават усложнения като флегмони, сепсис, лимфедем с елефантиаза на гениталиите, спиноцелуларен карцином в аногениталната област, ограничение на движенията на крайниците с трайни контрактури. След продължителен период, може да настъпят вторична тежка анемия, хипопротеинемия и амилоидоза. Всички пациенти развиват

депресия в различна степен на изразеност, социална изолация, намалена работоспособност и загуба на работа.
Данни от маркетингово проучване показват, че средно пациентите посещават 5 различни лекари от три различни специалности и имат 17 посещения преди да се постави диагноза ГХ. Въз основа на международно маркетингово проучване на ПРУ се предполага, че 82% от случаите на умерен до тежък ГХ са под грижите на лекарска помощ. От тях около 45% от пациентите се лекуват от дерматолог.
Тежестта на заболяването се оценя по приети и валидирани скали като:

- Hurley (I,II и III)
- PGA: с 6 степенна оценка от лек, минимален, умерен до тежък и много тежък
- Sartorius scoring system
- IHS4 - определящ динамиката на възпалителните промени
- HiSCR - определящ клиничен отговор при лечение на гноен хидраденит,
- DLQI - оценка на качество на живот
- VAS - оценка на болка

Лабораторни изследвания:

- маркери на възпаление (кръвна картина с левкоцитоза и олевяване, СУЕ, С-реактивен протеин
- биохимия за оценка на придружаващите заболявания и страничните ефекти от предшестваща антибиотична или друга системна терапия
- микробиологични изследвания за изключване на бактериални инфекции на кожата или усложнения
- ултрасонографията за оценка на наличните фистули и абсцеси в дермата и хиподермата до фасциите

1.2. Епидемиологични данни, медицинска и социална тежест на заболяването

Честотата на заболяването според различни проучвания е вариабилна. В Западна и Северна Европа се посочва 1% от общата популация, докато в САЩ е 0,05-0,1 %. Съотношението жени:мъже е 2-3:1, между 20 и 40 години с пик - 23-годишна възраст. Рискови фактори са затлъстяване, пушене, хипертрихоза и хиперхидроза, механично дразнене.
Използвайки редица методи за установяване на разпространението, прогнозираното диагностицирано разпространение на ГХ е между 0.12% и 0.29% (табл. 1) (дерматологичното проучване съобщава за диагностицирано разпространение в дерматологични кабинети).

Таблица 1. Болестност от ГХ в Америка и Европа

Страна	Болестност от ГХ	Източник
САЩ	0.19%	OptumHealth Insights and Reporting Database (1999–2009)
Великобритания	0.18%	Dermatologist Survey
Франция	0.16%	Dermatologist Survey
Испания	0.17%	Dermatologist Survey
Германия	0.20%	Dermatologist Survey

Италия	0.29%	Dermatologist Survey
Швеция	0.12%	Swedish National Patient Registry Database

Изследване, проведено в САЩ през 2013 год., е оценило заболяемостта на общо 0,6% от населението. Независимо от това, проучването се основава на ограничена популация и съобщава само заболяемостта сред диагностицираните (табл. 2).
Представената заболяемост е калкулирана при 3,118,914 пациенти: 578,023 деца и юноши, 1,939,597 възрастни от 18-64 години и 601,294 възрастни над 65 години. Данните от проучването на пазара показват, че приблизително 59% от лицата, диагностицирани с ГХ, имат умерено до тежко заболяване.

Таблица 2. Заболяемост при пациенти с ГХ (n=3,118,914), 2008 и 2009 г.

Пациенти	Пациенти с ГХ диагностицирани за първи път през 2009 г.	Заболяемост (%)
Всички пациенти	1097	0.035
Деца	97	0.017
Възрастни (18-64 години)	903	0.047
Възрастни (65+ години)	97	0.016

Има спорадични случаи при деца. При пациенти с фамилна анамнеза за ГХ, по-често се проявява след пубертета, началото на пиковете е на възраст 23 години със средна възраст (11-30 години). Диагнозата е рядко срещана сред възрастните над 65 години, като най често се наблюдава тежката форма, късно диагностицирана и с усложнения.

За България няма данни за честотата на това заболяване, поради липса на Национален регистър. Заболяването не се лекува по клинична пътека, от 2018 година е въведена амбулаторна процедура 39 „Амбулаторно лечение и контрол на гноен хидраденит“, която включва: медицинско наблюдение и контрол след лечението. Това затруднява събирането на статистическа информация за разпространението на заболяването в България. Пациентите са преминавали основно през спешните кабинети или хирургичните амбулатории с грешни диагнози и терапии.

От 5 години в КХВБ, УМБАЛ Стара Загора, е ситуиран център за диагностика и лечение на ГХ и придружаващи синдроми, който приема пациенти от цялата страна, самонасочили се или насочени от дерматолози и други специалисти. Към момента броят на пациентите от цялата страна преминали през центъра е 300. От тях с умерено тежко протичащ (Hurley II) и тежко протичащ (Hurley III) ГХ са 50 %. Подходящи за лечение с адалимумаб са около 15 %.

1.3. Клинична картина, естествен ход на заболяването, усложнения и прогноза

Клинична картина и естествен ход на заболяването

Заболяването протича в активна остра и хронична възпалителна фаза, като често има нови рецидивиращи тласъци. В хода на заболяването се образуват абсцеси, фистулни ходове в дълбоката дерма и хиподерма, груби цикатрикси и контрактури. Най-често се

засягат аксиларнте и ингвинални гънки, вътрешната част на бедрата, пубиса и долната част на корема, скротума, вулвата, гърдите (инфра- и интермамарните гънки), глутеусите и перианалните области. Към заболяването се отнасят и пилоноидалните синуси и перианалните фистули, дисекиращият фоликулит на главата, които са част от триадата и тетрадата на тежкото конглобатно акне.

В голямо (n=846) ретроспективно проучване, проведено в Нидерландия с пациенти с ГХ в широк диапазон на заболяемост (45,5% Hurley Stage I, 41,5%, Hurley Stage II, 13,0% Hurley Stage III), късно поставената диагноза и голямата продължителност на заболяването, тютюнопушенето и BMI са свързани със значително по-голяма тежест на заболяването.

Фактът, че увеличаването на продължителността на заболяването е рисков фактор, показва **прогресиращия характер на заболяването**.

Коморбидности:

С висока честота са: метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, поликистозен овариален синдром, затлъстяване и свръхтегло, възпалителни заболявания на червата (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), спондилоартрит, псориазис, анемия, пиодерма гангренозум. Асоциацията с някои автоинфламаторни заболявания е важна от гледна точка на лечението с биологични средства.

С ниска честота са: Акантозис нигриканс, синдром на Bazex-Dupre-Christol, болест на Dowling-Degos, болест на Fox-Fordyce, интерстициален кератит, синдром на keratitis-ichthyosis-deafness, Pachyonychia congenita, синдром на рефлексната симпатична дистрофия, скротална елефантиаза, спиноцелуларен карцином.

В синдромния клиничен фенотип са известни PASH (Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata, Hidradenitis suppurativa); PAPASH (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata, Hidradenitis suppurativa); PAPA (Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata, Hidradenitis suppurativa).

Усложнения: депресия, дермални контрактури, анални, уретрални и ректални стриктури и фистули, генитален лимфедем, спиноцелуларен карцином, повишен риск от кардиоваскуларни заболявания, системна амилоидоза резултат на хроничния възпалителен процес, единични случаи са описани с бъбречно засягане и нефротичен синдром, контрактури и ограничения на регионалната мобилност, повишен риск от други злокачествени заболявания, лумбосакрален епидурален абсцес, сакрален бактериален остеомиелит..

Наличието на придружаващи заболявания е важен фактор при избор на терапия, особено когато тези коморбидности изискват включване на биологична терапия.

Оценка на тежестта на заболяването

Скали за оценка на тежестта

Независимо от различните скали за обективна и субективна оценка на тежестта на заболяването все още не е намерен точният инструмент, с който да се определя динамичния контрол върху протичането на заболяването и терапевтичния му отговор. Най-популярно и използвано в практиката е стадирането по Hurley (табл. 3)

Таблица 3. Класификация за тежест на ГХ предложена от Hurley

Стадии	Описание	
Стадии I	Формиране на абсцеси, единични или множествени без образуване на синусови ходове и цикатрикси в няколко по-малки засегнати области), рядко възпаление; грешна Дг с Acne vulgaris	
Стадии II	Рецидивиращи абсцеси с формиране на ходове и цикатризация. Единични или множествени, на широка площ разделени лезии	
Стадии III	Дифузно или почти дифузно засягане, множествени взаимно свързани ходове и абсцеси в цялата област	

За динамичното проследяване на пациентите е по-подходящо да се използва Глобалната оценка на лекарите за ГХ (HS Physician's Global Assessment), която включва 6 стадия с ясно ръководство за оценка на тежестта на заболяването (табл. 4).

Таблица 4. Глобална оценка на лекарите за ГХ **(HS Physician's Global Assessment)**

Засягане	Скор	Симптоми
липсва	0	Без абсцеси, без дрениращи фистули, без възпалителни нодули и без невъзпалителни нодули
минимално	1	Без абсцеси, без дрениращи фистули, без възпалителни нодули, но наличие на невъзпалителни нодули
Леко	2	Без абсцеси, без дрениращи фистули и 1-4 възпалителни нодули, или 1абсцес или дрениращa фистула и без възпалителни нодули
Умерено	3	Без абсцеси, без дрениращи фистули и ≥ 5 възпалителни нодули, или 1 абсцес или възпалителна фистула и ≥ 1 възпалителен нодул, или 2-5 абсцеса или дрениращи фистули и < 10 възпалителни нодули
Тежко	4	2-5 абсцеси или дрениращи фистули и ≥ 10 възпалителни нодули
Много тежко	5	>5 абсцеса или дрениращи фистули

Други съвременни методи за определяне на тежестта на заболяването са:

- **IHS4** Score (International Hidradenitis Suppurativa. Severity Score System) определящ динамиката на възпалителните промени
- **HiSCR** (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) - определя клиничен отговор при лечение на ГХ - най-малко 50% редукция на активните възли, липса на увеличаване броя на абсцесите и дрениращите фистули от преди лечението
- **HS-PGA** (HS-Physician's Global Assessment) - глобална скала за оценка от страна на лекаря. Ултразвуковата диагностика на кожата помага за установяване на дълбоко разположени абсцеси и фистули.
- **MSS (**Modified Sartorius Score) - модифициран вариант на скалата
- **HRQoL** (Health-Related Quality of Life) - качество на живот свързано със здравето
- **DLQI** (Dermatology Life Quality Index) - въпросник попълнен от пациента, определящ как кожният проблем влияе върху качеството на живот на пациента

Тежест на заболяването и влияние върху качеството на живот

HRQoL е силно влошено дори и при умерена форма на заболяването, поради силната болка и ниското самочувствие. В табл. 5 е представено влиянието на ГХ върху ежедневните дейности на пациентите (n=20). Най- силно е влиянието върху сексуалността и способността за извършване на ежедневните дейности.

DLQI е значително по-лош в сравнение с повечето кожни болести: недъгавост/инвалидност, дължаща се на болката, наличие на множество активни лезии.

ГХ води до нарушаване на работоспособността. 58.1% от болните отсъстват от работа средно 33.6 ± 26.1 дни годишно, 10% от болните загубват работата си. Според 23.3% от болните болестта им влияе на тяхното повишение и кариерно развитие.

DLQI корелира с TWPI (намаляване на общата трудова производителност) (r=0.503) и понижаване на общата активност (r=0.511).

Таблица 5. Влияние на ГХ върху различни аспекти на живота

Влияние на ГХ върху пациентите	Честота на споменаване, брой (%)	Най-неприятни (%)
Сексуалност	18 (90)	5 (25)
Извършване на ежедневни дейности	16 (80)	5 (25)
Стеснителност/несигурност	15 (75)	2 (10)
Движение на тялото	15 (75)	2 (10)
Смутеност	14 (70)	2 (10)
Спорт/упражнения	15 (75)	1 (5)
Тревожност/нервност	12 (60)	1 (5)
Раздразнителност	11 (55)	1 (5)
Обслужване	15 (75)	0 (0)
Разхождане	13 (65)	0 (0)
Тъга/депресия	12 (60)	0 (0)
Дискомфорт от носене на дрехи	10 (50)	0 (0)
Седене	10 (50)	0 (0)

Въпросникът EuroQol 5D (EQ-5D) също се използва като средство за сравняване на HHRQoL при пациенти с различни дерматологични заболявания. Група от пациенти с ГХ

(27 души) имат среден EQ-5D индекс от 0,818 точки. Този резултат е много нисък, в сравнение с EQ-5D индексите на пациенти с псориазис (0,871), кожен екзантем (0.904), обрив на ръцете (0.876) и атопична екзема (0,842).
Въпросници за оценки на ГХ (HS Symptom Assessment (HSSA) и HS Impact Assessment (HSIA)) са разработени за оценка на симптомите и влиянието им върху живота на пациентите. Методите са въз основа на публикувани литературни източници и обработени интервюта на пациенти с ГХ. Въпросниците показват достоверни данни за отговор към лечението, надеждност и валидност на резултатите.
Място на новата здравна технология в естествения ход на заболяването и влиянието ѝ върху неговата промяна и качество на живот

Лечението на заболяването е комбинирано, консервативно и хирургично и се определя от стадия, клиничния фенотип, тежестта, предшестващото лечение, придружаващите заболявания и нагласите на пациента. Заедно със спиране на никотиновата употреба и намаляване на телесното тегло, към локалната антисептична терапия се включват системни антибиотици, противо- възпалителни и биологични агенти и хирургични процедури като деруфинг и радикална ексцизия с вторично заздравяване. Деруфинг (deroofing) е тъканно-съхраняващ метод на лечение на ГХ в различни стадии, при който „покривът" на абсцес, киста или синусов ход се премахва чрез електрохирургия. Радикална ексцизия с вторично заздравяване е златният стандарт в III-тия стадии на заболяването. Вторичното заздравяване след широка ексцизия с приложение на специални епителизиращи превръзки е един от най-предпочитаните от дерматохирурзите метод. При сравняване на вторично оздравяване с кожна присадка, пациентите предпочитат първия метод. Основният проблем е продължителността на възстановяване, поради което се цели с предшестваща противовъзпалителна терапия да се намали обема на оперативната интервенция.

Целта на консервативното лечение, вкл. и на биологичната терапия с адалимумаб, е да намали възпалителния процес, да подготви пациента за оперативно лечение, ако то се налага при дълбоки фистули и цикатрикси и да предотврати рецидивите. Съществуващите до момента прилагани възможности за консервативно лечение са off label и включват комбинация от антибиотици, ретиноиди, антиандрогени и др. Хирургичното лечение на ГХ при различните клинични прояви и степен на тежест включват: малки оперативни инцизии и деруфинг до широка ексцизия с вторично заздравяване или пластика при тежките форми. Прилага се и лазерно хирургично лечение (въглероден диоксид или Nd: YAG).

На базата на съвременните познания върху имунния патогенетичен механизъм на това заболяване, са направени проучвания върху терапевтичния ефект на биологичните терапии като нов подход за лечение, с обещаващи резултати. Използвани средства са Adalimumab (anti-TNF-α, registered), Infliximab (anti-TNF-α, off-label), Etanercept (anti-TNF-α, off-label), Ustekinumab (anti-IL-12 and IL-23, off-label).
Понастоящем, Humira (adalimumab) е единствената биологична терапия с фаза III проучвания, завършени за регистрация.

Adalimumab е първият и единствен одобрен биологичен препарат, показан за лечение на активен, умерен до тежък ГХ при възрастни пациенти и юноши над 12 години, които не са отговорили на конвенционалната терапия (вкл. системни антибиотици).

Лечението с Humira (adalimumab) води до значително клинично подобрение, намаляване на болката и подобряване на HRQoL. Humira (adalimumab) предотвратява прогресията на умерено до тежък ГХ. Наблюдава се значителна редукция в общия брой на абсцесите и инфламаторните нодули. Тъй като ограничава възпалението и обема на засегнатите зони, лечението с адалимумаб може да е от голямо значение преди хирургично лечение, намалявайки обема на хирургичната ексцизия.

Дозировката е 160 mg на седмица 0, 80 mg на седм. 2 и седм. дозиране от 4-та седм. по 40 мг или всяка втора седмица по 80 мг.

Препоръчителната доза при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg) с гноен хидраденит е Adalimumab 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.

При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Adalimumab 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Критерии за включване

- ГХ лезии в поне 2 различни анатомични области, едната от които да е Hurley Stage II или Hurley Stage III; умерено до тежка болест (HS-PGA скор ≥3 в началото) - 5 възпалени възли или 1 абсцес или дренираща фистула и 1 възпален възел.
- Неадекватен отговор поне 3 месеца към перорални антибиотици за ГХ (или непоносимост към тях, или контраиндикации); отрицателен скрининг – HCV, HBV, HIV, Quantiferon TB gold, Ro графия на БД, нормална цитонамазка (за жени), информирано съгласие от пациентите.

Противопоказанията и страничните ефекти са идентични с тези при използване на adalimumab при псориазис. Проучванията при терапия с adalimumab при ГХ показват задоволителна поносимост без описани сериозни нежелани лекарствени реакции. Поносимостта е в съответствие с профила на безопасност на Humira (adalimumab) и не се наблюдават разлики в профила на безопасност между режимите с прием всяка седмица и прием през седмица.

1.4. Терапевтични стандарти

Терапевтичното поведение при пациенти с ГХ е продължителен процес и трябва да бъде съобразено със стадия на заболяването, тежестта на клиничната картина, опита на лекаря и мотивацията на пациента. Терапията е комбинирана и включва консервативно (локално и системно лечение) заедно с хирургични методи.

Разработени и приети са различни стандарти специфични за различните европейски страни и останалите части на света - Германия (2012), European S1 consensus guidelines (2015) (фиг.1,2), Англия (2016), Италия (2015), Холандия (2010), Канада, Северна Америка, Бразилия. Последният консенсус е публикуван през 2019 година на Европейския HS ALLIANCE група. Той съдържа международни, основани на доказателства и лесно приложими в клиничната практика насоки за лечение на ГХ.

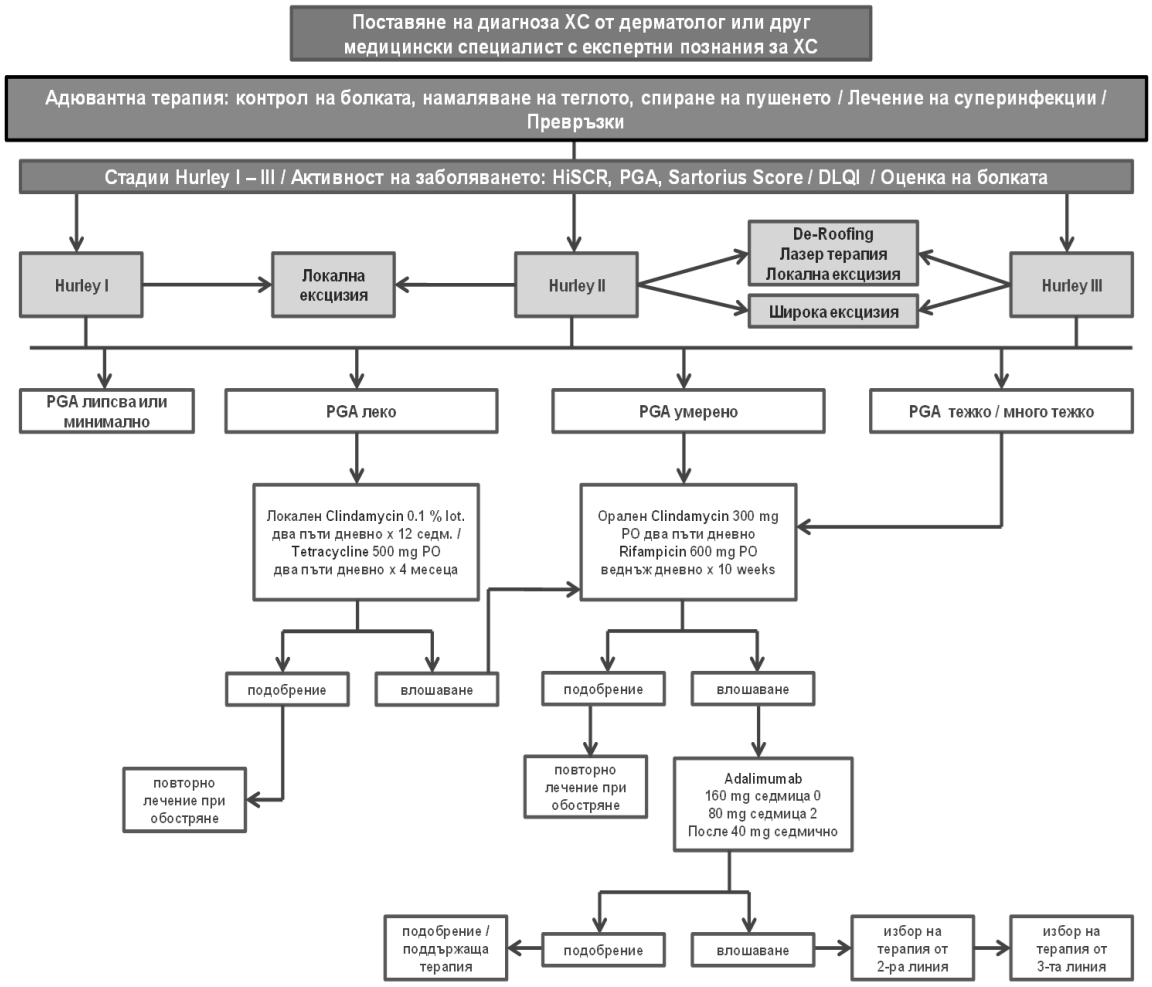
През 2016 година беше приет от Управителния съвет на Българското дерматологично дружество и публикуван в сп. Дерматология и венерология, Български консенсус за диагностика и лечение на ГХ/акне инверза, базиран на Европейския консенсус (European S1 consensus guidelines) и на съвременни данни от литературата (фиг.1).

Друг важен източник за българския консенсус е базираният на доказателства обзор на терапевтични възможности при ГХ, публикуван от Gulliver, Zouboulis и колектив през 2016 г. (Gulliver алгоритъм; фиг.2). Схемите за лечение целят намаляване честотата и продължителността на пристъпите, демонстрират продължителна ефикасност при лечение определени на базата на нивото на доказателства и тежестта на препоръката в публикуваните научни статии, като те зависят от тежестта на заболяването и включват локална обработка, системна терапия и хирургична намеса. Авторите заключават че терапията на ГХ се базира на определянето на възпалителните компоненти и нивото на образуване на цикатрикси. Adalimumab е показан като първи избор биологично средство при умерен/тежък ГХ след неуспех или противопоказание за конвенционална терапия.

Фиг.1 Алгоритъм за лечение на ГХ (Европейски консенсус)



Фиг. 2 Подход за лечение на ГХ базиран на доказателства (Gulliver алгоритъм)



В последния Европейски консенсус (Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group) се включват двойни комбинации от clindamycin 300 mg / 2 пъти дневно и rifampicin 300 mg 2 пъти дневно или 600 mg 1 път дневно за период от 8–12 седм, тройна антибиотична комбинация от Metronidazole/Moxifloxacin/Rifampince препоръчва при умерен до тежък ГХ като втора или трета линия – на лечение, с доказателствено ниво 4, степен на препоръка C.

Adalimumab се препоръчва като първи избор биологичен агент при умерен до тежък ГХ след неуспех на на конвенционалната терапия (доказателствено ниво 2, степен на препоръка B).

Включване на новата здравна технология във фармакотерапевтичните ръководства или в други европейски терапевтични ръководства

Към настоящия момент Humira (adalimumab) е включена в европейските и българските терапевтичните стандарти и Европейското и Българското фармакотерапевтично ръководство за лечение по кожни и венерически болести, 2019.

1.5. Целева популация

Humira (adalimumab) е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на ГХ при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционалната системна терапия. В България диагностиката на ГХ се заплаща от НЗОК само по амбулаторна процедура 39, 4-кратно в 1 година.

1.6. Описание на здравната технология

1.6.1. Основни характеристики на новата технология

INN: adalimumab
Търговско име: Humira
Притежател на разрешението за употреба: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse, 67061, Ludwigshafen, Германия
Номер(а) на разрешението за употреба: EU/1/03/256/012; EU/1/03/256/013; EU/1/03/256/014; EU/1/03/256/015
Терапевтичен клас: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α).
Активна субстанция/активни субстанции: Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).
Фармацевтична форма/фармацевтични форми: Инжекционен разтвор (инжекция).
АТС код : L04AB04
Механизъм на действие: Adalimumab се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF. Adalimumab модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC50 от 0,1-0,2 nM).
Фармакодинамика: След лечение с Humira (adalimumab) се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на Humira (adalimumab). При пациентите на лечение с Humira (adalimumab) настъпва подобрение в хематологичните показатели на хроничното възпаление. Установено е понижаване нивата на CRP при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNFα, като ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата.

Фармакокинетика, абсорбция и разпределение: След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на adalimumab са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на adalimumab, определена от три проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (Vss) е варирал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е било около две седмици. Концентрацията на adalimumab в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала от 31 до 96% от тази в серума.
При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg adalimumab на седмица 0, следвана от 40 mg adalimumab през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до 10 μg/ml.
Елиминиране: Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на adalimumab с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите в телесното тегло се установява, че възрастта и полът са с минимален ефект върху клирънса на adalimumab. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния adalimumab (несвързания с анти-adalimumab антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-adalimumab антитела (ААА). Humira (adalimumab) не е била проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

1.6.2. Път на приложение и дозиране:

Таблица 6. Път на приложение и дозиране

Път на приложение	Инжекционен разтвор (инжекция)
Дозиране при възрастни	**Възрастни пациенти:** Препоръчителната доза Humira (adalimumab) за възрастни пациенти с ГХ е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като четири 40 mg инжекции в един ден или като две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15 (приложени като две 40 mg инжекции в един ден). След две седмици (ден 29) да се продължи с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат включени по време на лечението с Humira (adalimumab). Препоръчително е комбинирано приложение на локални антисептици. След 12-та седмици терапията с Humira (adalimumab)трябва да бъде внимателно оценена за

	терапевтичен отговор.При пациенти с 50 % и 25 % терапевтичен отговор се продължава, при липса на отговор се спира. Ако лечението трябва да бъде прекъснато, повторното включване може да стане с Humira (adalimumab) 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължаване на дългосрочното лечение трябва да се оценяват периодично.
Дозиране при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg)	Юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg) Няма клинични изпитвания с Humira (adalimumab) при пациенти в юношеска възраст с ГХ. Дозировката на Humira (adalimumab) при тези пациенти е била определена на база фармакокинетично моделиране и симулация. Препоръчителната доза Humira (adalimumab) е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция. При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Humira (adalimumab) 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Останалите препоръки са като при възрастни
Честота на дозирането	При възрастни: Първа доза 160 mg, последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15, след което доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. При юноши: 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1.
Продължителност на курса на лечение	На 12-та седмица се оценя терапевтичен отговор, при липса на подобрение се спира, при пълен или частичен се продължава
Установен интервал между курсовете на лечение	Неприложимо

Установен брой повтарящи се курсове на лечение	Неприложимо
Коригиране на дозата	При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Humira (adalimumab) 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Условията, при които ще се прилага	Препоръчително е контрола да се осъществява в специализирани дерматологични центрове за диагностика и лечение на ГХ

Други терапевтични показания:

Humira (adalimumab) е одобрен за лечение на множество автоимунни заболявания в над 80 страни по света. Показан е при ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, аксиален спондилоартрит, псориатичен артрит, плакатен псориазис при възрастни и педиатрични пациенти, болест на Crohn при възрастни и педиатрични пациенти, улцерозен колит и увеит при възрастни и педиатрични пациенти.

Противопоказания:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от следните помощни вещества - манитол, полисорбат
- Активна туберкулоза или други тежки инфекции, като сепсис и опортюнистични инфекции
- Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA)

Мястото на здравната технология съгласно настоящата клинична практика

Съгласно насоките, публикувани в „Български Консенсус за диагностика и лечение на гноен хидраденит“, първа линия терапия е представена от антибиотиците - clindamycin/rifampicine (перорално), clindamycin (локално) и tetracycline (перорално). При неуспех от антибиотичното лечение, като първа линия терапия се препоръчва adalimumab. Терапевтична алтернатива на adalimumab от групата на биологичните препарати е infliximab. Според кратката характеристика на продукта infliximab, приложението му при пациенти с ГХ е извън терапевтичните му показания. В допълнение, според локалните насоки за лечение, infliximab е показан за втора линия терапия, adalimumab е без алтернативна терапевтична възможност при първа линия терапия на пациенти с ГХ с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия.

Adalimumab е първата и единствена одобрена билогична терапия за лечение на възрастни пациенти с ГХ.

Реимбурсационен статус на лекарствения продукт:

Към м. Септември 2019 г. Humira (adalimumab), който е показан за лечение на гноен хидраденит, е с реимбурсен статус в следните Европейски държави: Словения, Словакия, Хърватия, Чехия, Естония, Литва, Белгия, Финландия, Гърция, Португалия, Испания, Италия, Холандия, Дания, Германия, Швеция и Великобритания.

Данни за сравнителни алтернативи

При тежките напреднали форми на заболяването ГХ към момента няма други по-добри алтернативи за потискане на острите възпалителни прояви, както и одобрени медикаменти за лечение на ГХ.

Много конвенционални терапии показват преходна ефикасност, включваща, в много случаи само частичен отговор и бързи рецидиви след спиране употребата на съответните лекарства. Локални антисептици: 15% резорцинолов крем и локални антибиотици клиндамицин 1 %. Комбинация от клиндамицин и тубоцин до 3 м при умерено тежък ГХ дават 70-80 % задоволителен резултат и до 60 % рецидив след спиране на лечението след 4-ия месец. Често те са противопоказани при съпътстващи заболявания. По препоръки, стандартната схема е двойна или тройна антибиотична комбинация с Clindamycin 0.300 и Tubocin 0,300, 2x1 caps. Включва се и метронидазол за период не повече от 12 седмици. Високи дози цинков глюконат (до 90 мг дневно) показват ефективност при част от случаите, както за повлияване на заболяването, така и за подържане на ремисиите.

Хирургичната терапия е избор в определени стадии и се извършва от определени лекари. Тя е ефикасна само ако се избере правилния метод в съответния етап на заболяването, като дерууфинг при малки лезии и широка ексцизия при тежки форми в хроничния възпалителен стадии с вторично заздравяване или пластика. Предполагаеми механизми на действие: премахване възпалената тъкан с абсцеси и фистули и намаляване бактериалното натоварване. Инцизията на флуктуиращите абсцеси се прави само в спешни ситуации. Ефикасността на хирургическите инцизии е ограничена поради високата честота на рецидиви и допълнителните белези. Радикалната ексцизия с вторично зарастване е златният стандарт и е най-обещаващата опция в III-тия стадии на заболяването. Новата технология, приложение на adalimumab, е съвместима с хирургичната ексцизия. Целта е преди операция да се намали обема на оперативната интервенция, а след това - за профилактика на рецидивите.

В България лечението на ГХ се заплаща от НЗОК само по амбулаторна процедура 39, 4 - кратно в 1 година. **В България не се реимбурсират алтернативи за лечение.**

Фармако-икономически показатели

Целта и перспективата на оценката са ясно и точно дефинирани - оценка на стойностната ефективност на Humira (adalimumab) при лечение на пациенти с активен умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ) от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК. Приложен е анализ разход-ефективност, който оценява стойностната ефективност на Humira (adalimumab) спрямо настоящия стандарт на лечение (най-добра поддържаща практика. Резултатите от проведения анализ разход-полезност и анализ на бюджетното

въздействие отговарят на поставените цели и отразяват реално гледната точка на заплащащата институция.

3.1. Описание на проведените фармако-икономически анализи с оценяваната здравна технология в други държави.
Приложен е систематичен преглед по ключови думи в научните бази данни с цел идентифициране на публикувани пълни фармакоикономически анализи от типа разход-полезност, разход-ефективност или разход-полза. Процесът на избор на публикации следва PRISMA методиката и подробно описани изключващи критерии (различна индикация, оценки без резултати или демографски характеристики, които не отговарят на оценяваната индикация). Систематичният обзор обхваща периода 2009-2019 и включва базите данни на MEDLINE, EMBASE, Web of Sicence и Cochrane library по поставени предварително критерии – пълен фармакоикономически анализ от типа разход-ефективност, разход-полезност или разход-полза, представяне на ICER. Идентифицирани са три проучвания, като основните параметри – целева популация, сравнителни алтернативи, перспектива, разходи, резултати, са подробно описани в таблица в предоставената ОЗТ и са обобщени в следващата таблица.

Проучване	***Цел***	***Метод***	***Сравнявани алтернативи***	***Измерител***	***Заключение***
NICE, UK 2016	Оценка на стойностната ефективност на adalimumab от гледна точка на заплащащата институция	Разход-полезност	Adalimumab vs настоящ стандарт за лечение	QALY	ICER варира в интервала £28,500 - £33,200 QALY
Seyedifar M et al 2018, Иран	Оценка на стойностната ефективност на adalimumab от гледна точка на заплащащата институция	Разход-полезност	Adalimumab vs настоящ стандарт за лечение (антибиотици, кортикостероиди, асептични средства, локална терапия)	QALY	62 794/QALY ($377 516/QALY според комисията по оценка)
Argyropoulou M et al., 2019	Заплащащата институция и обществото	Разход-ефективност	Adalimumab vs настоящ стандарт за лечение	Намаляване на риска от рецидив	Биологичните терапии намаляват рискът от рецидив на заболяването с

					38,3%, което от своя страна се отразява в по-никса честота на използване на медицински ресурси (хоспитализации, посещения при лекари специалисти и др.)

Таблица 7. Описание на идентифицираните проучвания

3.2. Описание на публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

В настоящата ОЗТ с предоставена оценка на здравна технология от съответните институции на Великобритания (NICE), гледната точка на публикуваното ОЗТ, целевата популация и заключението на съответната агенция са представени в следващата таблица.

Институция, извършила оценката	***Гледна точка***	***Засегнато население***	***Сравнявани алтернативи***	***Схема за достъп***	***Заключение и решение***
NICE 2016	Платец	Пациенти с умерен до тежък ГХ без успех с предшестващ стандарт за лечение	Стандарт на лечение (антибиотици, аналгетици, кортикостероиди, промивки с антисептик, локална терапия)	ПРУ представя конфиденциални споразумения с платеца - £284,00 за 40-mg, предварително напълнена писалка	Adalimumab се препоръчва като възможност за лечение на пациенти с умерен до тежък ГХ, които са имали неадекватен отговор към конвенционални системни терапии. Препоръката е актуална само при цена, договорена в PPRS.

Таблица 8. Описание на решенията на други ОЗТ агенции

3.3. Приложен анализ

Приложеният фаракоикономически анализ е от типа разход-ефективност и отразява българската терапевтична практика и стандарти за лечение.

3.4. Цел на анализа

Формулираната цел е оценка на стойностната ефективност на adalimumab при пациенти с активен, умерен до тежък ГХ при сравнение на биологично лечение с adalimumab спрямо настоящия стандарт за контрол на заболяването (медицински дейности по клинични пътеки и амбулаторни процедури) от гледна точка на заплащащата институция – НЗОК.

3.5. Сравнителна алтернатива

Избраната алтернатива на сравнение е настоящият стандарт на терапия, свързан с осъществяване на контрол над заболяването чрез амбулаторно лечение и хирургична терапия. Включени са амбулаторна процедура No 39 (Наредба 2/2016, чл.1, ал.1 и чл.4, т.2, прил. 12), както и клинична пътека No 96 (Диагностика и лечение на тежко протичащи бактериални инфекции на кожата).

3.6. Перспектива

Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция – НЗОК, като в модела е заложено очаквано ниво на реимбурсация от 75%.

3.7. Времеви хоризонт

Избраният времеви хоризонт на модела е 1-годишен, като изборът се базира на обединен анализ от данните от PIONEER I и II, според които при терапия с adalimumab (до 36 седмици) периода до поява на рецидив може да бъде с продължителност, по-дълга 100 дни за разлика от прием на плацебо – 57 дни. По експертни данни се счита, че период от 1 година е достатъчно дълъг, за да отрази хода на заболяването и контрола, свързан с лечението.

3.8. Разходи за оценяваната здравна технология

Разходите, включени в модела са директните разходи за лекарствена терапия, както и разходите, свързани с приложението на стандарта за лечение.

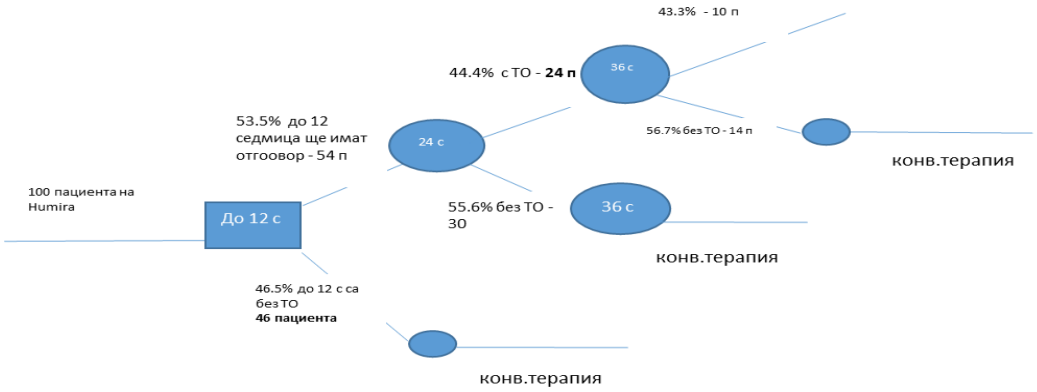
Методиката за събиране и изчисляване на разходите следва данните за процент терапевтичен отговор на 12-а, 24-а и 36-а седмица (от проучването PIONEER II), както на база абсолютен риск на редукция на хоспитализациите (38,3%) по данните на Argyropoulou et al. 2019 г и данни по експертно мнение за среден брой хоспитализации на пациент в годината.

В приложения анализ разход-ефективност, разходите са пресметнати на база референтна стойност за ДДД, без да е взет предвид процента реибмурсация.

Преизчислението на разходите е направено на базата на данните за терапевтичен отговор, абсолютен риск на редукция на екзацербациите и процентно разпределение на

клиничните пътеки, свързани с хоспитализациите. Разходите са изчислени с цел да се представят всички възможни изходи от приложението на кандидатстващата здравна технология.

Разходите са изчислени по следния начин:



Фигура. 3 Дърво на терапевтичните решения.

Брой пациенти с отговор на 12 с	Брой пациенти с отговор на 24 с	Брой пациенти с отговор на 36 с	Брой пациенти без отговор на 12 с
54	24	10	46
Брой дози до 12 с	Брой дози до 24 с	Брой дози до 36 с	
299.6	462.76	658.16	
Общ брой дози за очаквания брой пациенти до 12 с	Общ брой дози за очаквания брой пациенти до 24 с	Общ брой дози за очаквания брой пациенти до 36 с	Общ брой дози за очаквания брой пациенти за 36 с
16028.6	10968.65	6785.13	33782.37

Таблица 9. Очакван брой дози за очаквания брой пациенти за 36-седмично лечение на базата на предположенията, заложени в модела

За терапевтичен отговор за периода от 36 седмици за 46 пациенти лечението с Humira ще бъде само до 12-а седмица, тъй като при тях се предполага, че няма да имат ТО на 12 седмица.

По отношение изразходваните здравни ресурси разпределението за 100 пациента е както следва:

Здравен ресурс	Единична стойност	Брой в година	% разпределение	Обща стойност	Източник
АПр 39	150	4	100%	600	НРД
КП 93	500	1	80.10%	500	НРД
КП 198	2200	1	19.90%	2200	НРД

Таблица 10. Здравни ресурси, включени в модела

Здравна технология	ДДД	Реф. Стойност за ДДД	Стойност на 1 мг	Реимб	Стойност на 1 мг при 75%
Humira	2.9	38.13084	13.14857	75%	9.861424

Таблица 11. Разход за 1 мг на Humira на база референтна стойност за ДДД и на база реимбурсация

За пациентите, които са на лечение с Humira, е направено предположението за 38.3% абсолютен риск на редукция от екзацербации, т.е. се счита, че от тях само 61.7% ще имат хоспитализации (62 пациенти), които ще бъдат разпределени по двете КП съгласно процентното им разпределение (43 по КП 93 и 11 по КП 198).

Разходите за сравняваните алтернативи са представени на следващата таблица.

Здравен р	Ед. Стойн	Брой в го	Обща сто	Източник	Бр Хосп/год		% КП	Стойност	ARR hosp	% hosp	Общо разх
Humira									38.30%	61.700%	
АПр 39	150	4	600	НРД				60000			
КП 93	500	1	500	НРД	1.3	650	80.10%	24711	0.00		
КП 198	2200	1	2200	НРД		2860	19.90%	27012.26	351.16		
Лекарстве	789.02	149.52 мг	0	НСЦРЛП							
Общо Humira											**619333.43**
Настояща терапия											
АПр 39	150	4	600								
КП 93	500	1	500		1.3	650	80.10%	40050			
КП 198	2200	1	2200			2860	19.90%	43780			
Лекарстве	0	0	0								**143830**

Таблица 12. Общи разходи за лечение за кандидатстващата здравна технология и сравняваната алтернатива на база направените предположения в модела.

3.9. Дисконтиране

Разходите и резултатите не са дисконтирани, тъй като са представени в рамките на 1 година.

3.10. Измерители на резултатите

Изборът на измерител на резултата е обоснован от гледна точка на вида на заболяването, очакваната продължителност на лечението и промените по време на лечението.

Изборът на измерител на резултата е обоснован от гледна точка на вида на заболяването, очакваната продължителност на лечението и промените по време на лечението. Като измерител на резултата е използван показателят абсолютна редукция на риска от екзацербации (ARR%). По данни на проучването Argyropoulou et al., 2019 ARR е 38.3%, което означава, че на всеки 100 пациенти 38 ще имат намален риск от екзацербация и нужда от хоспитализация.

3.11. Моделиране на съотношението разход-резултат

Поради избора на времевия хоризонт моделиране не е приложено.

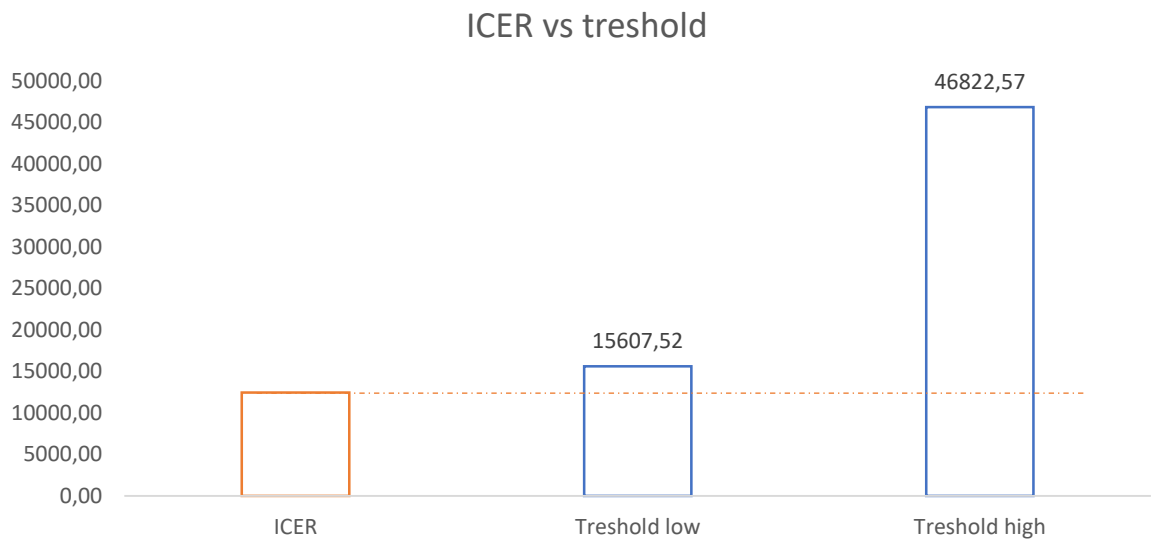
3.12. Представяне на резултатите от приложения аналитичен метод

Резултатите от проведения анализ разход-ефективност са представени като инкрементално съотношение на нарастване на разходите и резултатите и тяхното представяне е проведено съгласно общоприетите правила на подреждане на алтернативите във възходящ ред на резултатите.

Алтернатива	Разход	Резултат - AAR%	ΔC	ΔE	ICER
Настояща терапия	143830				
Humira	619333.43		475503.43	38.3	12415.23

Таблица 13. Инкрементално съотношение

Анализът разход-ефективност показва, че ICER ще е 12 415 лв. за всяка единица получен резултат, което е под общо приетия праг на рентабилност (1х до 3х БВП/глава на населението) по методиката на СЗО.



Фигура 4. Инкрементално съотношение

3.13. Анализи на подгрупи

Анализът разглежда пациентите спрямо отговора към лечение на 12-а, 24-а и 36-а седмица.

3.14. Интерпретация на резултатите от анализа

Резултатите от проведения анализ разход-ефективност показват, че ICER ще бъде около 12 400 лв за всеки допълнителен процент на редукция на риска от екзацербации, което е под прага на рентабилност по методиката на СЗО.

3.15. Сравнение с други проведени анализи

Резултатите от настоящата оценка могат да бъдат валидирани с оценки проведени в други държави и потвърждават техните резултати.

4. Оценка на бюджетното въздействие

4.1. Перспектива

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на заплащащата публична институция – НЗОК.

4.2. Времеви хоризонт

Времевият хоризонт на анализа на бюджетното въздействие е 5 години.

4.3. Размер и характеристики на целевата популация

Размерът и характеристиките на таргетната популация са определени на база експертно мнение и публикувани литературни данни за честотата на разпространение и прогресия на заболяването. По експертни данни в България диагностицираните с гноен хидраденит са не повече от 100 за цялата страна. По литературни данни честотата на разпространение е около 1% в общата популация, а около 60% от диагностицираните са с умерено до тежко заболяване.

Очакваният брой пациенти за България за 5-годишен период на така представените данни е показан на следващата таблица.

Лекарствен продукт	Година 1	Година 2	Година 3	Година 4	Година 5
Humira (adalimumab)	30	40	50	60	70
% пациенти с терапевтичен отговор на 12-а седмица	53.5%	53.5%	53.5%	53.5%	53.5%
Брой пациенти с ТО на 12-а седмица и очаквания за 1-годишно лечение	16	21	27	32	37
Брой пациенти без ТО на 12-а седмица и преминаване на стандартна терапия	14	19	23	28	33

Таблица 14. Пациентски модел

4.4. Сценарии при анализа на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие включва два сценария - "Свят без новата здравна технология" и "Свят с новата здравна технология“, като в последния е направено предположението, че всички пациенти ще преминат на лечение с биологичната терапия.

4.5. Разходи

При анализа на разходите се представени действителните разходи, свързани с новата здравна технология за заплащащата институция, като изчисленията са представени на ниво цена на търговец на дребно с ДДС и 75% реимбурсация. Структурата на разходите за сценария „Свят без новата алтернатива“ е подробно описана и обяснена в табличен вид по-горе. За анализа на бюджетно въздействие разходите за приложение на Humira са изчислени за 1-годишен период. Разходите не са дисконтирани, структурата им включва само директните разходи за лечение със сравнителните алтернативи и разходите за

амбулаторна процедура и хоспитализации по описаните по-горе клинични пътеки. Разходите за лечение с Humira са изчислени за период от 1 година по схемата на приложение, описана в КХП, и при публикуваните литературни данни за успех от лечението на 12-а седмица при 53,5% от лекуваните.

	1-годишно лечение	12-седмично лечение
Брой мг Humira	2160	299.6

Таблица 15. Брой мг Humira за 1-годишно и за 12-седмично лечение

Свят без Humira	Година 1	Година 2	Година 3	Година 4	Година 5
АПр 39	18000	24000	30000	36000	42000
КП 93	12015	16020	20025	24030	28035
КП 198	13134	17512	21890	26268	30646
Общо разходи	**43149**	**57532**	**71915**	**86298**	**100681**

Свят с Humira	Година 1	Година 2	Година 3	Година 4	Година 5
Humira	383091	510788	638485	766182	893879
АПр 39	18000	24000	30000	36000	42000
КП 93	9553	12737	15922	19106	22290
КП 198	10443	13924	17405	20886	24366
Общо разходи	**421087**	**561449**	**701811**	**842173**	**982536**

Таблица 16. Разходи за двата сценария

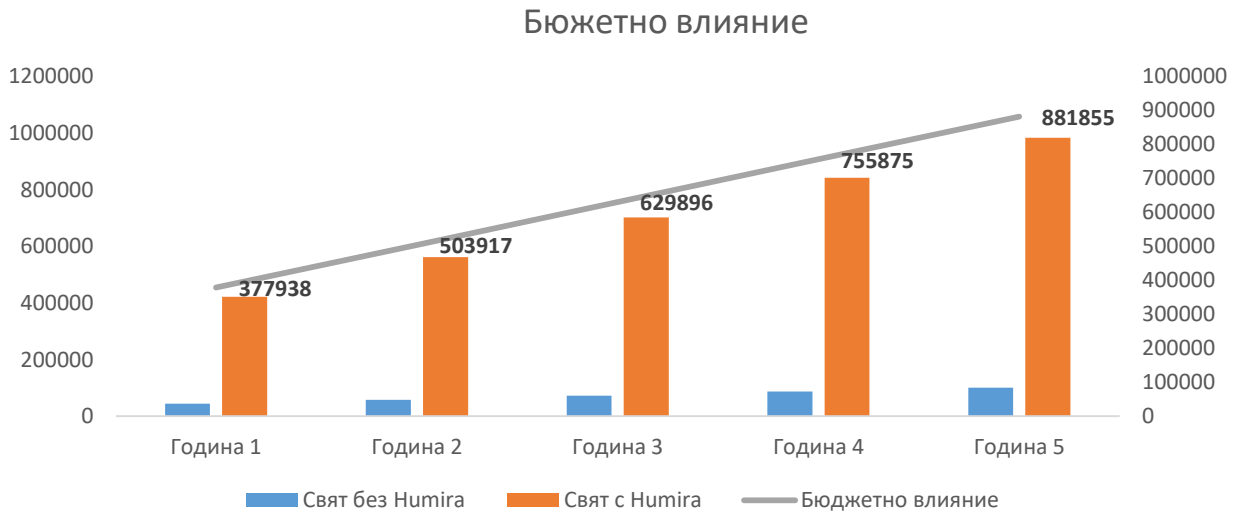
4.6. Анализ на чувствителността

Проведен е анализ на чувствителността от типа „Торнадо“, който оценява промяната в стойностите на избраните входни параметри и предположенията и тяхното влияние върху бюджетното въздействие. Основно е варирана промяната в броя пациенти, цената на кандидатстващата здравна технология и стойността на лечение на алтернативите за сравнение. Варирането на този входен параметър косвено влияе и върху броя на пациентите. Най-голямо влияние върху бюджетното въздействие има варирането с +/- 20% на избрания параметър. Основните несигурни данни, които оказват най-голямо влияние върху бюджетното въздействие, са стойността на лечение с Humira и броя пациенти.

4.7. Представяне на резултатите

	Година 1	Година 2	Година 3	Година 4	Година 5
Свят без Humira	43149	57532	71915	86298	100681
Свят с Humira	421087	561449	701811	842173	982536
Бюджетно влияние	377938	503917	629896	755875	881855

Таблица 17. Бюджетно въздействие



Фигура 5. Бюджетно въздействие

Бюджетното въздействие на Humira се очаква да нараства от 377 938 лв. през първата година до 881 855 лв. през 5-та година.

Заключение

Humira (adalimumab) е първата и единствена биологична терапия (TNF-α инхибитори), която е одобрена при пациенти с ГХ. За разлика от лечението с конвенционалните терапии, лечението с adalimumab води до значително клинично подобрение на пациентите (подобрения в броя лезии, възпалителни възли, абсцеси и дрениращи фистули), изразяващо се в намаляване на болката, одобряване качеството им на живот и подобряване на удовлетвореността от лечението. Продължителното лечение с adalimumab води до поддържането на клиничен отговор и намаляване на честотата и продължителността на рецидивите. Поносимостта е в съответствие с известния профил на безопасност на adalimumab и не се наблюдава разлика в профила на безопасност между режимите на прием всяка седмица или през седмица.

Проведената оценка по фармакоикономически показатели показва, че Humira за лечение на гноен хидраденит е стойностно ефективна алтернатива с инкрементално съотношение на разходите и резултатите под прага на рентабилност, дефиниран от СЗО (1х-3х БВП/глава на населението). Бюджетното въздействие варира от 377 938 лв. до 881 855 лв. за очаквания брой пациенти и при направените в модела предположения.