



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku **Diohespan (diosminum)** we wskazaniach:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-9/2015

Data ukończenia: 17.04.2015 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs – (ang. *adverse events*) Zdarzenia niepożądane

AK – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AR – Analiza Racjonalizacyjna

ATC – (ang. *anatomical therapeutic chemical classification system*) Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

bd – Brak danych

CI – (ang. *confidence interval*) Przedział ufności

BIA – (ang. *budget impact analysis*) Analiza Wpływu na Budżet

BLF – Doustne leczenie flebotropowe

BSC – (ang. *best standard care*) Najlepsza opieka podstawowa

CEAP – (ang. *clinical etiologic anatomic pathophysiologic classification for chronic venous disorders*) Klasyfikacja objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żyłnej

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD – (ang. *defined daily dose*) Zdefiniowana dawka dzienna

EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków

FDA – (ang. Food and Drug Administration) Agencja ds. Żywności i Leków

G / GRADE – (ang. *grading of recommendations assessment, development and evaluation*) Skala do oceny siły dowodów naukowych

HER – Hydroksyetylorutozyd

HTA – (ang. *health technology assessment*) Ocena technologii medycznych

Komparator – Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

ITT – (ang. *Intention to treat*) Analiza zgodna z intencją leczenia

J – Skala Jadad

Lek – Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. *mean difference*) Średnia różnica

MPFF – (ang. *micronized purified flavonoid fraction*) Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa

n – Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N – Liczebność grupy

ND – Nie dotyczy

NS – Wynik/różnica nieistotna statystycznie

OI – Okres interwencji

OR – (ang. *odds ratio*) Iloraz szans

OŻ – Owrzodzenia Żyłne

PLC – Placebo

PNŻ – Przewlekła Niewydolność Żyłna

PXF – Pentoksyfilina

SD – (ang. *standard deviation*) Odchylenie standardowe

QALY – (ang. *quality adjusted life-years*) Lata życia skorygowane o jakość

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

Technologia – Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.)

VAS (ang. *visual analogue scale*) Analogowa skala wizualna

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Problem zdrowotny.....	10
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.4.2. Status rejestracyjny	13
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania, wyszukiwanie i selekcja publikacji	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.3.1.3.1. Przewlekła niewydolność żylna	31
3.3.1.3.2. Owrzodzenia żylna	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.4.1. Przewlekła niewydolność żylna	42
3.3.1.4.2. Owrzodzenia żylna	44
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	46
3.3.2.1. Populacja z przewlekłą niewydolnością żylną	46
3.3.2.1.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF	46
3.3.2.1.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER z PLC/BLF	51
3.3.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z HER	55
3.3.2.2. Populacja z owrzodzeniami żylnymi.....	55
3.3.2.2.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF	55
3.3.2.2.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF z PLC/BLF	58
3.3.2.2.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z PXF	60

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
3.3.3.1. Populacja z przewlekłą niewydolnością żylną	60
3.3.3.1.1. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania MPFF z PLC/BLF	60
3.3.3.1.2. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania HER z PLC/BLF	61
3.3.3.1.3. Wyniki dla porównania pośredniego MPFF z HER – zestawienie jakościowe	62
3.3.3.2. Populacja z owrzodzeniami żylnymi	62
3.3.3.2.1. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania MPFF z PLC/BLF	62
3.3.3.2.2. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania PXF z PLC/BLF	62
3.3.3.2.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z PXF	63
3.3.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	64
4. Ocena analizy ekonomicznej	65
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	65
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	65
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	70
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
5. Ocena analizy wpływu na budżet	77
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	82
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	82
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	87
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	91
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	92
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	93
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	95
10. Opinie ekspertów	96

11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	98
12. Kluczowe informacje i wnioski	99
13. Źródła.....	105
14. Załączniki	107

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

Pisma z dnia 13.02.2015 r.

Znaki pism: PLR.4600.177(3)2015.MS i PLR.4600.177(4)2015.MS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkty lecznicze:

- Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.; kod EAN 5909991104207
- Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl.; kod EAN 5909991104238

Wnioskowane wskazania:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.; kod EAN 5909991104207 -
- Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl.; kod EAN 5909991104238 -

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego (APD)
- analiza kliniczna (AK)
- analiza ekonomiczna (AE)
- analiza wpływu na budżet (BIA)
- analiza racjonalizacyjna (AR)
- oferta podziału ryzyka finansowania leku diohespan ze środków publicznych (RSS)

Podmiot odpowiedzialny:

AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Wnioskodawca:

AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 13.02.2015 r., znak PLR.4600.177(3)2015.MS oraz PLR.4600.177(4)2015.MS. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345. z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.;** kod EAN 5909991104207
oraz
- **Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl.;** kod EAN 5909991104238

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniach:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych, wymienionych poniżej:

- [REDAKTOWANE] DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ, ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD), Wersja 1.2, HTA Audit, Kraków, listopad 2014;
- [REDAKTOWANE] ANALIZA KLINICZNA, DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting; Kraków, 2014;
- [REDAKTOWANE] ANALIZA EKONOMICZNA; DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- [REDAKTOWANE], ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET, DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- [REDAKTOWANE] ANALIZA RACJONALIZACYJNA, DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014.
- [REDAKTOWANE] OFERTA PODZIAŁU RYZYKA FINANSOWANIA LEKU DIOHESPAN ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W RAMACH NOWEJ GRUPY LIMITOWEJ Z 30% ODPŁATNOŚCIĄ PACJENTA, HTA Audit, Wersja 1.0, Kraków, listopad 2014.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 18.03.2015r. znak AOTMiT-OT-4350-9/SZ/2015, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. W dniu 01.04.2015r. pismem znak PLR.4600.177(7).2015.MS Minister Zdrowia przesłał do Agencji uzupełnienia do analiz HTA przekazane przez wnioskodawcę. Wszystkie niezgodności zostały uzupełnione.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Jedyną ocenianą wcześniej przez Agencję technologią stosowaną w leczeniu flebotropowym jest sulodeksyd (Vessel Due F®). Należy jednak zaznaczyć, że ocena Agencji odnosi się do innego wskazania: profilaktyki oraz leczenia nefropatii cukrzycowej. W związku z powyższym technologia ta nie stanowi komparatora dla ocenianej w niniejszym opracowaniu diosminy.

2.3. Problem zdrowotny

Przewlekła niewydolność żylna

Definicja i etiopatogeneza

Występowanie objawów zastoju żylnego wskutek wstecznego przepływu krwi w żyłach (reflusu) lub zwężenia bądź niedrożności żył.

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) obejmuje:

- chorobę żylakową (żylak to trwałe poszerzenie żyły powierzchownej o średnicy ≥ 3 mm w pozycji stojącej)
- zespół pozakrzepowy
- pierwotną niewydolność zastawek żylnych
- zespoły uciskowe (np. zespół usidlenia żyły podkolanowej przez głowę przyśrodkową mięśnia brzuchatego łydki).

Czynniki ryzyka: wiek, płeć żeńska, genetycznie uwarunkowane osłabienie ścian żył i struktury zastawek (prowadzące do tzw. żylaków pierwotnych), ciąża, praca w pozycji siedzącej lub stojącej, otyłość.

Niezależnie od przyczyny podstawowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju PNŻ jest nadciśnienie żyłne, będące wynikiem braku, niedorozwoju, niewydolności lub zniszczenia zastawek żylnych, niedrożności lub zwężenia żył w wyniku zakrzepicy (i braku lub niepełnej rekanalizacji po przebytej zakrzepicy) lub ucisku na żyły. Nadciśnienie żyłne odpowiedzialne jest za powstanie większości obserwowanych objawów PNŻ, tzn. obrzęków, teleangiektazji i żylaków czy owrzodzeń żylnych. [Interna Szczeklika 2014]

Epidemiologia

PNŻ to choroba występująca powszechnie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się, w których dotyczy około 30–40% osób dorosłych.

Na podstawie badania epidemiologicznego, przeprowadzonego przez Jawienia i wsp., które swoim zasięgiem objęło 40 095 kolejnych pacjentów zgłaszających się do lekarzy na skutek różnych dolegliwości, stwierdzono, że łącznie we wszystkich stadiach PNŻ, choroba ta dotyczy prawie połowy dorosłych Polaków, w tym 51% kobiet i 38% mężczyzn. Występowanie żylaków stwierdza się średnio u 34% badanych (36% kobiet i 28% mężczyzn).

Najcięższe stadium niewydolności żylniej, występujące w postaci przewlekłego owrzodzenia żylnego, sprawia nadal wiele trudności leczniczych i pielęgnacyjnych. Czynne owrzodzenie żyłne w poszczególnych krajach występuje u 0,5 do 3,5% populacji. W populacji polskiej czynne owrzodzenia stwierdza się u 0,5% dorosłych, natomiast leczone lub wygojone owrzodzenia u 1,5%. Nie zaobserwowano większej częstości występowania owrzodzeń żylnych wśród kobiet.

Współczynnik zapadalności dla owrzodzeń żylnych zawiera się w przedziale 150–180/100 tys. całej populacji i wzrasta do 300/100 tys. w przedziale wiekowym 61–70 lat oraz do 2000/100 tys. w wieku 80 lat. [Jawień 2011]

Uwaga Agencji:

Wnioskodawca stwierdził, że precyzyjne określenie częstości występowania tej choroby naraża wiele problemów z uwagi na fakt, iż w literaturze często opisywane są wybrane postacie PNŻ, tj. żylaki, owrzodzenia, zmiany troficzne. Ponadto dużym utrudnieniem są także rozbieżności w nazewnictwie i definiowaniu różnych stadiów PNŻ. W związku z powyższym, nie oszacowano współczynnika zapadalności dla objawów PNŻ. Agencji zgadza się z argumentami wnioskodawcy.

Obraz kliniczny

1. Objawy podmiotowe: we wczesnym okresie uczucie „ciężkości” kończyn dolnych i ich nadmiernej „pełności”, zwykle nasilające się wieczorem, zmniejszające się po odpoczynku z kończynami uniesionymi, widoczne niebiesko zabarwione poszerzone żyły powierzchowne, bolesne kurcze mięśni łydek, zwłaszcza nocą, oraz zespół „niespokojnych nóg”; w bardziej zaawansowanych stadiach zwykle tępy ból, nasilający się w dzień; rzadko występujący ból podczas chodzenia (tzw. chromanie żyłne) świadczy o niedrożności żył głębokich łydek.

2. Objawy przedmiotowe: teleangiektazje (poszerzone żyłki śródskórne o średnicy < 1 mm oraz drobne żylaki miotełkowate i siateczkowate), z czasem szerokie i zatokowato skręcone żylaki żyły odpiszczelowej i żyły odstrzałkowej; obrzęk (początkowo plastyczny, odwracalny, ustępujący po nocnym odpoczynku; z czasem

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

niepodatny i sprężysty); rdzawobrazowe przebarwienia skóry goleni; ogniska zaniku białego skóry; owrzodzenia żyłne (typowo w 1/3 dystalnej goleni nad kostką przyśrodkową; w stadium zaawansowanym obejmujące cały obwód goleni; wyprysk suchy lub sączący o różnym nasileniu i uporczywie utrzymujący się stan zapalny skóry i tkanki podskórnej (częsty w zaawansowanej PNŻ); stwardnienie tłuszczowo-skórne; wtórny obrzęk limfatyczny. Objawy towarzyszące wypryskowi goleni: intensywne zaczerwienienie oraz ogniska zapalne na jednej lub obu kończynach, niekiedy z uogólnieniem krwiopochodnego odczynu (wówczas osutka rumieniowa lub drobnogrudkowa zajmująca nierzadko skórę głowy, tułów i kończyny górne), uciążliwy świąd, łatwo dochodzi do nadkażenia bakteryjnego zmian skórnych. [Interna Szczeklika 2014]

Diagnostyka i Rozpoznanie

Na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wyniku USG z kolorowym Dopplerem żył kończyny dolnej. Próby czynnościowe (Trendelenburga, Perthesa, Pratta) wykorzystuje się do wstępnej, orientacyjnej oceny drożności żył głębokich oraz wydolności żył przeszywających i zastawek żylnych powierzchownych.

Leczenie

Leczenie przewlekłej niewydolności żyłnej to proces obejmujący wiele elementów składających się na całościowe podejście do pacjenta. Stosowanie wielu zróżnicowanych metod, które często uzupełniają się wzajemnie, powinno przyczynić się do złagodzenia dolegliwości pacjenta oraz opóźnienia postępu choroby. Głównym celem leczniczym jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego, które leży u podstaw PNŻ. W ramach leczenia przewlekłej niewydolności żyłnej kończyn dolnych wyróżnia się leczenie zachowawcze oraz leczenie inwazyjne.

1. Leczenie zachowawcze:

1.1. Zalecenia ogólne: unikanie nagrzewania i opalania oraz długotrwałego stania i siedzenia z nogami zgiętymi pod kątem prostym w stawach kolanowych i biodrowych; ergonomiczne stanowisko pracy z pochylonym oparciem kręśla, podnózek pod stopy; kilkuminutowe spacerowanie lub ćwiczenia czynne kończyn u osób długo siedzących; regularna rekreacyjna aktywność ruchowa (spacerowanie, jogging, jazda na rowerze, pływanie); częsty odpoczynek z kończynami dolnymi ułożonymi powyżej poziomu serca, podpartymi na całej długości goleni (a nie punktowo).

1.2. Leczenie uciskowe: jedyna metoda mogąca spowolnić rozwój PNŻ, stosowana też profilaktycznie: opaski uciskowe (u chorych z owrzodzeniami żylnymi), pończochy uciskowe (dobierane indywidualnie do nieobrzękniętej kończyny przez wykwalifikowany personel, przerywany ucisk pneumatyczny. Przeciwwskazania: ostre zapalenie skóry i tkanki podskórnej, choroby skóry z wysiękiem, niedokrwienie tętnicze III/IV klasy wg Fontaine'a – wskaźnik kostka–ramię (ABI) <0,6, zaawansowana niewydolność serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, zniekształcenia kończyny uniemożliwiające uzyskanie precyzyjnego ucisku, zapalenie stawów kończyn dolnych.

1.3. Leczenie farmakologiczne: pomocnicze (nie zamiast leczenia uciskowego). Flawonowe pochodne benzopirenu uzyskiwane z surowców roślinnych lub syntetycznie (**rutyna** i jej pochodne, **hesperydyna**, **diosmina**), saponiny (**escyna**), **dobesylan wapnia**, wyciągi z pestek winogron lub owoców cytrusowych mogą u części chorych poprawić jakość życia i łagodzić dolegliwości, ale nie chronią przed rozwojem zaawansowanych zmian.

2. Leczenie owrzodzeń żylnych:

2.1. Uniesienie kończyny w czasie siedzenia lub leżenia.

2.2. Leczenie uciskowe: kompresjoterapia wielowarstwowa za pomocą specjalnych bandaży lub gotowych warstwowych systemów kompresyjnych przeznaczonych do stosowania w przypadku owrzodzeń (zalecane ciśnienie na poziomie kostki – 40 mm Hg, a pod kolanem 17–20 mm Hg; w przypadku owrzodzeń mieszanych tętniczo-żylnych i przy ABI 0,6–0,9, dopuszcza się stosowanie ucisku o maksymalnym ciśnieniu 17–25 mm Hg).

2.3. Usuwanie tkanek martwiczych, oczyszczanie rany, przeszczepy skórne i skórno-mięśniowe.

2.4. Zwalczanie zakażenia: miejscowo środki odkażające zawierające octenidynę, opatrunki z gazy nasączonej 7–10% roztworem jodopowidonu lub roztworem etakrydyny, oraz antybiotyki ogólnoustrojowo (nie miejscowo).

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

- 2.5. Zwalczanie bólu, szczególnie istotne w trakcie oczyszczania rany i zmiany opatrunków.
- 2.6. Leczenie wyprysku goleni: leki przeciwhistaminowe p.o., miejscowo GKS oraz okłady z 1% taniny i 0,1% azotanu srebra.
- 2.7. Wyrównanie ewentualnych niedoborów białkowych utrudniających proces gojenia (konieczna ocena stanu odżywienia chorego przed rozpoczęciem leczenia owrzodzenia).
- 2.8. Owrzodzenie się nie goi pomimo właściwego leczenia przez >3 miesiące → skieruj chorego na konsultację specjalistyczną oraz wyklucz proces nowotworowy w obrębie owrzodzenia.

3. Leczenie inwazyjne:

3.1. Wskazania: zaawansowane objawy PNŻ, powikłania żyłaków (zapalenie, pęknięcie, krwawienia, zmiany troficzne skóry, owrzodzenia żyłne), względy kosmetyczne. Nie należy kierować do leczenia operacyjnego chorych z niedrożnymi żyłami głębokimi.

3.2. Metody: usuwanie żyłaków metodą strippingu, operacje niewydolnych perforatorów metodą otwartą (Linton), metody małoinwazyjne (mikroflebektomia, kriochirurgia, operacje laserowe), skleroterapia (obliteracja żył przez wstrzyknięcie środka powodującego ich zarośnięcie). Nawroty żyłaków po leczeniu operacyjnym są częste (do 50%), a dobry trwały wynik operacji zależy w dużej mierze od stałego stosowania leczenia uciskowego. [Interna Szczeklika 2014]

Tabela 1. Przewlekła niewydolność żylna – zestawienie metod terapeutycznych wykonane przez wnioskodawcę [na podstawie APD wnioskodawcy tabela 10]

Leczenie zachowawcze	Zmiana trybu życia	Aktywność fizyczna Unkanie długotrwałego siedzenia lub stania
	Kompresjoterapia	Opaski uciskowe
		Pończochy uciskowe
		Masaż pneumatyczny przerywany i sekwencyjny
	Fizjoterapia	Drenaż limfatyczny mechaniczny lub ręczny
	Leczenie miejscowe*	Oczyszczanie rany oraz opatrunki specjalistyczne
Farmakoterapia	Leki oddziałujące na naczynia krwionośne	
Leczenie inwazyjne	Drenaż limfatyczny mechaniczny lub ręczny Oczyszczanie rany oraz opatrunki specjalistyczne Leki oddziałujące na naczynia krwionośne Wysokie podwiązanie żyły odpiszczelowej** Usunięcie żyły odpiszczelowej** Skleroterapia** Selektywne podwiązanie niewydolnych żył przesywających** Endoskopowe lub otwarte podpowięziowe przecięcie żył przesywających** Kriochirurgia żyłaków** Naprawa zastawek żylnych** Przeszczep odcinka żyły** Zakładanie opaski na żyły z niewydolnymi zastawkami** Termoablacja falami o częstotliwości radiowej** Wewnątrz-żylna koagulacja laserem** Flebektomia wspomagana mechanicznie** Podanie pianki obliterującej do światła żyłaka** Przeszczep skóry*	

* stosowane wyłącznie w przypadku owrzodzeń żylnych

** stosowane wyłącznie w przypadku żyłaków

Uwaga Agencji:

Większość publikacji oraz wytycznych podkreśla, że zmiana stylu życia i kompresjoterapia są powszechnie stosowanymi metodami zachowawczymi. Leczenie farmakologiczne, o ile w ogóle jest wskazywane, jest leczeniem dodatkowym towarzyszącym innym rodzajom leczenia.

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Diohespan, diosminum, 1000 mg, 30 tabl.; kod EAN 5909991104207 Diohespan, diosminum, 1000 mg, 60 tabl.; kod EAN 5909991104238
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC C05CA03 Leki ochraniające ścianę naczyń. C05 - Leki działające osłaniająco na naczynia krwionośne <ul style="list-style-type: none"> • C05A - Leki przeciw żylakom odbytu do stosowania miejscowego • C05B - Leki stosowane w leczeniu żylaków • C05C - Leki wzmacniające naczynia włosowate <ul style="list-style-type: none"> • C05CA – Bioflawonoidy: diosmina, escyna, trokserutyna witamina P • C05CX - Inne leki wzmacniające naczynia włosowate
Postać	tabletki
Substancja czynna	diosminum
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Diosmina zwiększa napięcie żyłne i działa ochronnie na naczynia. Na poziomie naczyń żylnych zmniejsza rozszerzalność żył oraz zastój żylny. Na poziomie mikrokrążenia zmniejsza zaś przepuszczalność włośniczek.

Źródło: ChPL Diohespan

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Krajowa (produkt, którego substancja czynna ma ugruntowane zastosowanie medyczne)
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26.02.2014 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki • Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii • Leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy)
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Dawkowanie	Zarówno w przypadku leczenia przewlekłej niewydolności żylny jak i owrzodzeń żylnych zaleca się stosowanie 1 tabletki (1000 mg) raz na dobę, podczas posiłku.
Status leku sierocego	NIE

Źródło: ChPL Diohespan

Uwaga Agencji:

Należy podkreślić, iż produkt leczniczy Diohespan jest zarejestrowany w trzech wskazaniach. Wnioskodawca ubiega się o refundację „w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń” a jednocześnie we wniosku refundacyjnym wymienione są tylko dwa z trzech wskazań rejestracyjnych (patrz punkt 2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją str. 16).

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Wnioskodawca podaje, iż zgodnie z artykułem 16 ustawy prawo farmaceutyczne oraz artykułem 10a Dyrektywy 2001/83/EC, Diohespan, zawierający w swoim składzie zmikronizowaną postać diosminy w dawce 1000 mg, został zarejestrowany jako „produkt, którego substancja czynna lub substancje czynne mają ugruntowane zastosowanie medyczne na terytorium państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu przez okres co najmniej 10 lat, licząc od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji w produkcie leczniczym oraz uznaną skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa”.

Zdaniem wnioskodawcy w analizowanym przypadku podmiot odpowiedzialny nie ma obowiązku przedstawienia wyników badań nieklinicznych lub klinicznych dla leku będącego przedmiotem wniosku rejestracyjnego, a w dalszej kolejności wniosku refundacyjnego. Zastępowane są one lub uzupełniane publikacjami z piśmiennictwa naukowego.

Uwaga Agencji:

Zdaniem Agencji prawdą jest, iż nie ma obowiązku przedstawienia wyników badań nieklinicznych lub klinicznych dla leku będącego przedmiotem wniosku rejestracyjnego w przypadku substancji czynnych, które mają ugruntowane zastosowanie medyczne (ang. *well established use*). Jednak wymienione przepisy a także metodologia HTA nie mają zastosowania do drugiej części zdania. Przywołane przez wnioskodawcę przepisy mają zastosowanie wyłącznie do zakresu dopuszczania produktu leczniczego do obrotu. Wymagania odnoszące się do wniosku refundacyjnego (a w szczególności analiz dołączanych do wniosku) są sformułowane tylko w ustawie o refundacji i jej przepisach wykonawczych oraz pośrednio w wytycznych HTA.

Diohespan został zarejestrowany na polskim rynku w oparciu o procedurę *well established use*. W tej procedurze wystarczy, aby substancja czynna leku znajdowała się ponad 10 lat na rynku. Rejestracja może być oparta na danych bibliograficznych. Zamiast przeprowadzać badania biorównoważności, producent przedkłada całe *dossier* na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Wskazania do stosowania takiego leku, które są udokumentowane przez piśmiennictwo, mogą się różnić od wskazań dla oryginalnego o ile można go w ogóle wskazać. Często do produktów rejestrowanych w kategorii *well established use* należą substancje, dla których nie można wskazać takiego leku np. kwas acetylosalicylowy czy paracetamol. W przypadku diosminy lekiem oryginalnym jest produkt leczniczy Detralex, który obecnie nie jest dopuszczony do obrotu na rynku polskim. W analizach dołączonych do wniosku refundacyjnego wnioskodawca opierał się na badaniach klinicznych, w których podawano produkt leczniczy Detralex.

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	27,03 PLN 54,05 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Zródło: Wniosek refundacyjny

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Diosmina dostępna jest jako związek otrzymywany półsyntetycznie oraz jako oczyszczona frakcja flawonoidowa diosminy z hesperydyną. Pierwszy w Europie preparat niezmikronizowanej diosminy został wprowadzony na rynek w 1971 roku. Później badania prowadzone nad farmakokinetyką leku doprowadziły do opracowania zmikronizowanej postaci leku, o lepszym stopniu wchłaniania z przewodu pokarmowego. Obecnie na rynku polskim preparaty zawierają obie postaci diosminy:

- zmikronizowaną (np. Diohespan)
- niezmikronizowaną (np. Otrex 600)

Wnioskodawca przeprowadził wstępną analizę kliniczną doniesień naukowych (badania pierwotne i wtórne) dla diosminy oraz komparatorów. Wykazała ona brak badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy w postaci oraz dawce występującej w leku Diohespan – 1000 mg zmikronizowanej diosminy podawane pacjentom raz dziennie, zarówno w populacji z PNŻ, jak również z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ.

W związku z powyższym, analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o badania porównujące efektywność kliniczną MPFF (zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa, zawierająca 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę) względem placebo bądź względem aktywnych komparatorów. Hesperydyna nie jest traktowana jako substancja czynna produktów leczniczych zawierających diosminę, a jedynie jako zanieczyszczenie [Katsenis 2005].

W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy MPFF podawano w dawce jednorazowej 2x tabletki 500 mg.

Zgodnie z ChPL, Diohespan 1000 mg stanowiący przedmiot niniejszej analizy, podawany jest chorym raz dziennie. MPFF, których skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniach RCT, podawano chorym dwa razy dziennie w większości badań. Równoważność powyższych schematów dawkowania potwierdzona została w badaniu klinicznym Boccalon 1996.

Przedmiot niniejszej wstępnej analizy klinicznej stanowi więc MPFF podawana dwa razy dziennie chorym z objawami przewlekłej niewydolności żylnych oraz chorym z owrzodzeniami żylnymi.

***Uwagi Agencji do zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych**

Zgodnie z zasadami HTA (a także APD wnioskodawcy) kluczowe dla oceny leku jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Wielkość populacji powinna odpowiadać jasno sprecyzowanym wskazaniom refundacyjnym. Jednak populację docelową analizy wnioskodawcy określono tylko w oparciu o dwa wskazania rejestracyjne leku Diohespan, którymi są:

- Objawy przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takie jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Owrzodzenia w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.

Należy mieć na uwadze, że lek Diohespan zarejestrowany jest w trzech wskazaniach:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.
- Leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy).

Wnioskodawca ubiega się o kategorię refundacyjną „lek wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”. Oznacza to, że jest pewna rozbieżność między obiema omawianymi populacjami. Analizy wnioskodawcy uwzględniają populację refundacyjną inaczej opisaną niż wskazania do stosowania na podstawie ChPL. Jest to pewnego rodzaju niekonsekwencja, nawet jeżeli wziąć pod uwagę, że żylaki odbytu są jednym z objawów PNŻ. OŻ to także jeden z objawów PNŻ, występujący tylko u części pacjentów z rozpoznaniem PNŻ, a wskazanie to zostało oceniane niezależnie w analizach wnioskodawcy. W praktyce, ewentualne objęcie refundacją leku Diohespan oznacza refundację tego leku także do leczenia objawów żylaków odbytu, co nie zostało uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Nie wiemy, czy istnieją, a jeżeli tak, to jakie dowody naukowe dla tej subpopulacji pacjentów oraz jaka jest jej wielkość.

3. Ocena analizy klinicznej

Uwagi Agencji:

Analiza kliniczna została wykonana w dwóch częściach nawiązujących do dwóch wskazań rejestracyjnych: przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) oraz owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych (OŻ) ze względu na różne komparatory (z wyjątkiem PLC) przyjęte dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu w obu wskazaniach.

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach APD przedstawiono opcje terapeutyczne dla diosminy oraz uzasadnienie wyboru komparatorów. Do grona potencjalnych komparatorów dla Diohespanu zaliczono:

- leczenie inwazyjne
- zmianę trybu życia
- kompresjoterapię
- fizjoterapię
- leczenie miejscowe owrzodzeń żylnych
- leczenie farmakologiczne oddziałujące na naczynia krwionośne.

Zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę wytycznymi postępowania oraz praktyką kliniczną u chorych z przewlekłą niewydolnością żylną (w tym z owrzodzeniami żylnymi) jako postępowanie standardowe rekomendowana jest zmiana trybu życia, w tym o ile to możliwe zwiększenie aktywności fizycznej, a także stosowanie elastycznych wyrobów uciskowych oraz fizjoterapia. Celem takiego postępowania jest poprawa wydolności tzw. pompy mięśniowej łydki i stopy oraz usprawnienie odpływu krwi żylną i chłonki. Mając na względzie obowiązujące wytyczne i standardy postępowania, zastosowanie powyższych metod jest uzasadnione zarówno u chorych z objawową oraz bezobjawową przewlekłą niewydolnością żylną, jak i u osób z grup ryzyka wystąpienia przewlekłej niewydolności inwazyjnego. W przypadku owrzodzeń jako leczenie wspomagające stosowane jest także tzw. leczenie miejscowe, polegające na oczyszczaniu rany oraz stosowaniu opatrunków specjalistycznych. Zarówno w przypadku leczenia objawów podmiotowych przewlekłej niewydolności żylną, jak i owrzodzeń żylnych opisane powyżej postępowanie terapeutyczne stosowane jest równolegle w stosunku do farmakoterapii. W związku z powyższym wnioskodawca uznał, że wymienione metody rozumiane jako BSC nie są komparatorem dla Diohespanu w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylną (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz owrzodzeń żylnych.

Spośród wielu wytycznych dotyczących postępowania w PNŻ analitycy Agencji odnaleźli łącznie **14** dokumentów zawierających opis wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, z czego przeważająca większość ukierunkowana jest na postępowanie w leczeniu OŻ kończyn dolnych.

Analiza odnalezionych wytycznych wskazuje, że farmakoterapia rekomendowana jest głównie jako **interwencja wspomagająca kompresjoterapię w leczeniu OŻ (6 opracowań)**:

- wytyczne EDF (ang. European Dermatology Forum) dotyczące diagnostyki i leczenia owrzodzeń żylnych nóg, 2014
- wytyczne AWMF (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), dotyczące żylnego owrzodzenia nóg, 2013
- wytyczne PTLR (Polskie Towarzystwo Leczenia Ran) w sprawie leczenia owrzodzeń żylnych goleni, 2011
- wytyczne AWMA (Australian Wound Management Association) i NZWCS (New Zealand Wound Care Society) dotyczące prewencji i postępowania w owrzodzeniach żylnych kończyn dolnych, 2011
- wytyczne AAWC (Association for the Advancement of Wound Care) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych, 2010
- wytyczne HAS (fr. Haute Autorité de Santé) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych (bez opatrunków), 2006.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

2 opracowania zdecydowanie rekomendują farmakoterapię jako podstawowe leczenie zachowawcze w postępowaniu z PNŻ i/lub OŻ:

- wytyczne SVSAVF Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum dotyczące postępowania w przypadku żylaków z towarzyszącą przewlekłą chorobą żylną, 2011
- wytyczne SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) dotyczące postępowania w przewlekłych owrzodzeniach żylnych, 2010.

1 dokument nie rekomenduje farmakoterapii w leczeniu OŻ:

- wytyczne KCE (ang. Belgian Health Care Knowledge Centre) dotyczące diagnostyki i leczenia żylaków nóg, 2011.

5 opracowań w ogóle nie odnosi się do postępowania farmakologicznego we wnioskowanych wskazaniach omawiając inne sposoby leczenia:

- wytyczne NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) dotyczące postępowania w przypadku żylaków kończyn dolnych, 2013
- wytyczne SVSAVF Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum dotyczące postępowania w przypadku żylaków z towarzyszącą przewlekłą chorobą żylną, 2011
- wytyczne NHG (hol. Nederlands Huisartsen Genootschap) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych, 2010
- wytyczne ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons) dotyczące praktycznych parametrów postępowania w przypadku hemoroidów, 2010
- wytyczne RNAO (Registered Nurses Association of Ontario) dotyczące postępowania w przypadku owrzodzeń żylnych, 2005.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych omawiających stosowanie farmakoterapii.

żylnęj. Połączenie zmiany trybu życia, kompresjoterapii oraz fizjoterapii stanowi więc leczenie uzupełniające wobec farmakoterapii oraz leczenia

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	AAWC 2010 ¹	<p><u>Leczenie OŻ:</u> Farmakoterapia stosowana jako interwencja wspomagająca przy postępowaniu w OŻ i nawrotach, w przypadku gdy leczenie zachowawcze nie działa w ciągu 30 dni (poziom dowodów A):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Defibrotyd (poziom dowodów C1) 2. Pentoksyfilina (poziom dowodów A) 3. Diosmina/hesperydyna (Daflon 500 mg MPFF) (poziom dowodów A) 4. Okserutyna (wyciąg z kasztanowca) nie wpływają na poprawę gojenia OŻ i leczenia nawrotów (poziom dowodów A) 5. Stanozolol aby zmniejszyć ból, obrzęk lub objawy PNŻ (poziom dowodów B) 6. Kwas acetylosalicylowy/aspiryna (poziom dowodów C1) 7. Solcoseryl (miejscowo i systemowo) (poziom dowodów C1) 8. Iloprost podany dożylnie (poziom dowodów C1)
Francja	HAS 20062	<p><u>Farmakoterapia OŻ kończyn dolnych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pentoksyfilina: <ul style="list-style-type: none"> - dopuszczalne stosowanie 1200 lub 2400 mg doustnie lub dożylnie jako uzupełnienie leczenia kompresyjnego (stopień oceny dowodów B), - można rozważyć stosowanie także w przypadku braku możliwości leczenia kompresyjnego, - nie została dopuszczona do obrotu we wskazaniu leczenia OŻ we Francji 2. MPFF

¹ Rekomendacja stopnia A - oparta o wyn ki metaanaliz lub co najmniej dwóch badań RCT związanych z OŻ, w których badaną populacją są ludzie; rekomendacja stopnia B - oparta o wyniki co najmniej jednego badania RCT i jedno lub więcej podobnych badań z historyczną grupą kontrolną (HCT) lub quasi-eksperymentów (CCT), lub gdzie jest to wskazane, dwóch lub więcej badań RCT na modelu zwierzęcym uznane jako klinicznie powiązane z OŻ; rekomendacja stopnia C - oparta o wyniki badań z grupą kontrolną związanych z OŻ, np. RCT, CCT lub HCT (C1), oparta o wyn ki co najmniej dwóch klinicznych analiz przypadku (CS), badań opisowych lub badań kohortowych (C2), oparta o opinie ekspertów (C3).

² Poziom oceny dowodów A - badania o wysokim poziomie dowodów (poziom dowodów 1), np. wiarygodne badania RCT, metaanalizy oparte na wiarygodnych badaniach RCT; poziom oceny dowodów B - badania o średnim poziomie dowodów (poziom dowodów 2), np. badania RCT z bledem, metaanalizy oparte na wątpliwej metodyce, dobrze przeprowadzone badania z grupa kontrolna bez randomizacji lub badania kohortowe; poziom oceny dowodów C - badania o niskim poziomie dowodów, np. badania kliniczno-kontrolne (poziom dowodów 3) lub analizy przypadku (poziom dowodów 4).

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

		- <u>nie ma podstaw do rekomendacji</u> MPFF w leczeniu OŻ lub żyłaków kończyn dolnych (nie wykazano skuteczności w leczeniu i zapobieganiu nawrotom)
Niemcy	AWMF 2013	<u>Stosowanie adjuwantów w farmakoterapii PNŻ:</u> - Flawonoidy – zmniejszenie obrzęku, systemowe leczenie uzupełniające <u>nie może stanowić substytutu terapii uciskowej lub innego optymalnego leczenia miejscowego</u> , możliwe skutki uboczne - Aspiryna 1 x 300 mg / dobę - Pentoksyfilina 3 x 400 mg / dobę - Iloprost - 5 dni terapii i 2 dni odpoczynku, podawany we wlewie za pomocą pompy perystaltycznej, zalecana dzienna dawka 2 ng / kg masy ciała, - Prostaglandyny E1 - 60 µg w 250 ml fizjologicznego roztworu NaCl , 1 x / dobę przez 6 tygodni - Połączenie diosmina/hesperydyna - Połączenie kumaryna/Troxeutin - Sulodeksyd - domięśniowo 60 mg 1 x / dobę w ciągu pierwszych 20 dni, a następnie 2 x 500 mg / dobę doustnie (gojenie owrzodzeń) - Wyciąg z kasztanowca
Europa	EDF 2014	<u>Farmakoterapia OŻ:</u> - Farmakoterapia doustna <u>wskazana tylko w połączeniu z terapią uciskową</u> - Aspiryna i pentoksyfilina - <u>średnia jakość doniesień</u> - Ergotamina - może być skuteczna, ale ze względu na poważne efekty uboczne nie jest zalecana w codziennej praktyce - Leki moczopędne, aspiryna, proteoglikany, hydroksyetylorutozydy (HR) i MPFF - <u>niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność</u> tych interwencji (stwierdzono korzystny efekt w leczeniu żyłaków, ale większość doniesień klinicznych może być obciążona zarówno stronniczością w randomizacji, alokacji i zaślepieniu, jak również publikacją niekompletnych wyników)
USA	SVSAVF 2011	- <u>Zalecane stosowanie</u> leków wenoaktywnych (diosminy, hesperydyny, rutozydów, sulodeksydu , lub wyciągu z nasion kasztanowca [escyna]) u pacjentów <u>z bólem i obrzękiem wywołanym PNŻ</u> , w krajach gdzie leki te są dostępne - <u>Zalecane stosowanie pentoksyfiliny i MPFF</u> , jeśli są dostępne, <u>w połączeniu z kompresją w celu przyspieszenia leczenia OŻ</u>
Australia, Nowa Zelandia	AWM 20113	<u>Farmakoterapia OŻ</u> - Pentoksyfilina - jeśli nie ma przeciwwskazań, to <u>może być stosowana jako lek wspomagający proces gojenia</u> (stopień B) - MPFF - jeśli nie ma przeciwwskazań, to lek <u>może być stosowany w celu skrócenia czasu leczenia</u> (stopień C) - Leki wenoaktywne (diosmina, hydrosomina i rutozydy) – <u>nierekomendowane</u> ze względu na brak spójnych dowodów na skuteczność w zapobieganiu OŻ u pacjentów z chorobą żylną (stopień C)
Szkocja	SIGN 2010	<u>Farmakoterapia przewlekłego OŻ kończyn dolnych:</u> - Aspiryna - niewystarczające dowody - MPFF - <u>niewystarczające dowody dobrej jakości</u> - Mezoglikan - niewystarczające dowody - Pentoksyfilina – rekomendowana (stopień zaleceń A) w celu poprawy gojenia (400 mg 3 x / doba przez 6 miesięcy) - Cynk - niewystarczające dowody
Polska	PTLR 2011	<u>Farmakoterapia OŻ kończyn dolnych:</u> - pentoksyfilina, sulodeksyd, MPFF i prostaglandyny – <u>można stosować w celu przyspieszenia procesu gojenia</u> - hydroksyrutozydy - <u>brak przydatności</u> - stanozolol oraz def brotyd - brak istotnego wpływu na tempo gojenia OŻ - naftydrofuryl - dobre wyniki w leczeniu, wycofany - flunaryzyna i nifedypina - niewdrożone do praktyki klinicznej
Belgia	KCE 2011	<u>Farmakoterapia nierekomendowana</u> - brak dowodów na skuteczność w leczeniu OŻ

Powyższe wytyczne wskazują, że leki **wenoaktywne, w tym flawonoidy**, mogą być stosowane **jako interwencja wspomagająca** terapię uciskową i miejscową, w leczeniu bólu i obrzęku wywołanym PNŻ. Z

³ A - doskonały poziom dowodów - dowody mogą być wdrożone do praktyki klinicznej; B - dobry poziom dowodów - dowody mogą być wdrożone do praktyki klinicznej w większości przypadków; C - średni poziom dowodów - dowody stanowią wsparcie dla rekomendacji i powinny być ostrożnie wdrażane do praktyki klinicznej; D - słaby poziom dowodów - dowody są słabe i zalecenia powinny być ostrożnie wdrażane do praktyki klinicznej; rekomendacja stopnia A – może być wykorzystana w rutynowej praktyce klinicznej; rekomendacja stopnia B - może być wykorzystana w rutynowej praktyce klinicznej w większości sytuacji; rekomendacja stopnia C – treść rekomendacji stanowi wsparcie w podejmowaniu decyzji klinicznych ale jej wdrożenie wymaga uwagi; rekomendacja PP – dowody nie określone, uwaga praktyczna, powstała w wyniku konsensusu grupy roboczej na podstawie dyskusji w związku z problemami napotkanymi podczas analizy źródeł danych klinicznych i rekomendacji.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

konkretnych substancji czynnych jedynie **diosmina, hesperydyna, MPFF i sulodeksyd** wymieniane są w dwóch opracowaniach (AWMF i SVSAVF).

Wszystkie wytyczne, z wyjątkiem opracowanych przez KCE, rekomendują farmakoterapię w leczeniu zachowawczym OŻ. W większości przypadków zaleca się postępowanie farmakologiczne w połączeniu z kompresjoterapią i terapią uciskową w celu przyspieszenia procesu gojenia i skrócenia czasu leczenia OŻ. Przedstawione wytyczne są zgodne co do stosowania **pentoksyfiliny** w farmakoterapii OŻ powołując się na średnią i wysoką jakość dowodów naukowych.

Wśród odnalezionych wytycznych nie ma jednak zgodności rekomendacyjnej dla **diosminy, hesperydyny** (rozbieżna ocena jakości dowodów naukowych). Brakuje również spójności rekomendacyjnej dla **rutozydów**, przy czym, według wytycznych PTLR i EDF, stosowanie **hydroksyrutozydów**, w tym **hydroksyetylorutozydu**, nie jest rekomendowane w leczeniu OŻ.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot	
<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>PNŻ: Stosowanie preparatów diosminy jest terapią wspomagającą i uzupełniającą w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną w stopniu C2-C6 wg klasyfikacji CEAP. W stopniu C0-C1 jest leczeniem podstawowym obok kompresjoterapii profilaktycznej i raczej nie zastępuje innych form – nie dotyczy zabiegów z zakresu chirurgii kosmetycznej w eliminacji teleangiektazji.</p> <p>OŻ: Leki flebotropowe w tym oczywiście Diohespan (diosminum) powinny być w tym wskazaniu stosowane wyłącznie jako leczenie uzupełniające do kompresjoterapii/leczenia chirurgicznego/małoinwazyjnego a nie zastępujące.</p>	<p>PNŻ: Produkty uciskowe (pończochy przeciwżylakowe) – około 30% akceptuje tę formę terapii.</p> <p>Preparaty naczynioaktywne: - inne preparaty zm kronizowanej diosminy, - preparaty niezmikronizowanej diosminy, - preparaty zawierające wyciągi ruszczyka kolczastego, - preparaty escyny, - preparaty trokserutyny, - preparaty calcium dobesilate.</p> <p>Wymienione preparaty mogą być stosowane alternatywnie u 100% chorych. Żadna z metod nie jest obecnie dofinansowana.</p> <p>OŻ: Produkty uciskowe (bandażowanie) – wszyscy chorzy. Opatrunki hydrokoloidowe, chłonne i inne – wszyscy chorzy. Środki enzymatyczne – wszyscy chorzy na początkowym etapie gojenia</p> <p>Preparaty przyspieszające gojenie owrzodzeń: - inne preparaty zm kronizowanej diosminy - preparaty escyny - preparaty polifiliny - sulodeksyd</p> <p>Dofinansowane jest stosowanie opatrunków oraz środków enzymatycznych.</p>
<p>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</p>	<p>PNŻ: Stosowanie preparatów diosminy jest terapią wspomagającą i uzupełniającą w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną w stopniu C2-C6 wg klasyfikacji CEAP. W stopniu C0-C1 jest leczeniem podstawowym obok kompresjoterapii profilaktycznej i raczej nie zastępuje innych form – nie dotyczy zabiegów z zakresu chirurgii kosmetycznej w eliminacji teleangiektazji.</p> <p>OŻ: Leki flebotropowe w tym oczywiście Diohespan (diosminum) powinny być w tym wskazaniu stosowane nie zamiast a tylko i wyłącznie jako leczenie uzupełniające do kompresjoterapii/leczenia chirurgicznego/małoinwazyjnego.</p>	<p>PNŻ: Stosowanie innych preparatów naczynioaktywnych: - inne preparaty zm kronizowanej diosminy, - preparaty niezmikronizowanej diosminy, - preparaty zawierające wyciągi ruszczyka kolczastego, - preparaty escyny, - preparaty trokserutyny (hydroksyetylorutozyd) - preparaty calcium dobesilate.</p> <p>OŻ Stosowanie innych preparatów przyspieszających gojenie owrzodzeń: - inne preparaty zm kronizowanej diosminy, - preparaty escyny.</p>
<p>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>PNŻ: Odpowiednio wczesne wdrożenie terapii uciskowej (kompresjoterapii) z użyciem bandaży/podkolanówek/rajstop umożliwia zahamowanie postępu przewlekłej niewydolności żylną. Zastąpienie we wczesnych fazach niewygodnej czasami kompresjoterapii lekami flebotropowymi jest postępowaniem błędnym w dłuższej obserwacji chorych z patologią żylną gdyż prowadzi do zaostrzenia objawów niewydolności żylną.</p> <p>OŻ:</p>	<p>PNŻ Produkty uciskowe (pończochy przeciwżylakowe) – około 30% akceptuje tę formę terapii.</p> <p>Preparaty trokserutyny (hydroksyetylorutozyd).</p> <p>OŻ: Produkty uciskowe (bandażowanie).</p>

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Ekspert	Dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot	
	<p>Postępowanie najtańsze powinno maksymalnie skrócić czas od powstania owrzodzenia do jego zagojenia. Postępowanie jest bardzo indywidualnie zróżnicowane i uwzględnia przede wszystkim ogólny stan chorego. Najczęściej obejmuje skojarzone leczenie chirurgiczne w tym małoinwazyjne z kompresjoterapią, terapią podciśnieniową i stosowaniem leków flebotropowych lub tylko kompresjoterapię/terapię podciśnieniową z wykorzystaniem leków flebotropowych jako leczenie uzupełniające.</p>	
<p>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</p>	<p>PNŻ: Najskuteczniejszym sposobem leczenia we wskazaniu - przewlekła niewydolność krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki pozostaje kompresjoterapia stosowana profilaktycznie w okresie dziennym. Jednak ze względu na uciążliwość i pewny dyskomfort szczególnie w okresie letnim często zastępowana jest leczeniem farmakologicznym z wykorzystaniem leków flebotropowych. <i>Phlebology, 2003(18),3:110-122</i> <i>Podręcznik angiologii pod redakcją A. Sieronia, L. Cierpki, Z. Rybaka, A Stanek, 2009</i></p> <p>OŻ: Leczenie owrzodzeń w przewlekłej niewydolności żylny jest postępowaniem wielokierunkowym uwzględniającym aspekty: ogólne, miejscowe, chirurgiczne/kompresjoterapia/ terapię podciśnieniową (VAC) oraz terapia wspomagająca, farmakologiczna z zastosowaniem leków flebotropowych. <i>Podręcznik angiologii pod redakcją A. Sieronia, L. Cierpki, Z. Rybaka, A Stanek, 2009</i></p>	
<p>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p>	<p>PNŻ: Najskuteczniejszym sposobem leczenia we wskazaniu - przewlekła niewydolność krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki pozostaje kompresjoterapia stosowana profilaktycznie w okresie dziennym. Jednak ze względu na uciążliwość i pewny dyskomfort szczególnie w okresie letnim często zastępowana jest leczeniem farmakologicznym z wykorzystaniem leków flebotropowych. <i>Phlebology, 2003(18),3:110-122</i> <i>Podręcznik angiologii pod redakcją A. Sieronia, L. Cierpki, Z. Rybaka, A Stanek, 2009</i></p> <p>OŻ: Leczenie owrzodzeń w przewlekłej niewydolności żylny jest postępowaniem wielokierunkowym uwzględniającym aspekty: ogólne, miejscowe, chirurgiczne/kompresjoterapia/ terapię podciśnieniową (VAC) oraz terapia wspomagająca, farmakologiczna z zastosowaniem leków flebotropowych. <i>Podręcznik angiologii pod redakcją A. Sieronia, L. Cierpki, Z. Rybaka, A Stanek, 2009</i></p>	

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zgodnie z APD wnioskodawcy farmakoterapia obejmuje stosowanie leków flebotropowych. Do najczęściej stosowanych leków flebotropowych zalicza się preparaty zawierające diosminę, pochodne rutyny, eskulinę czy dobesylian wapnia. Leczenie zachowawcze pacjentów z aktywnymi owrzodzeniami obejmuje także stosowanie pentoksyfiliny oraz leczenia miejscowego w postaci opatrunków.

Klasyfikacja leków flebotropowych wg wnioskodawcy (na podstawie APD tabela 2)

1. Produkty naturalne

a. benzopirony

i. a-benzopirony:

- umbelliferon
- humaryny
- eskuletyn
- dikumarol (doustne antykoagulanty)

ii. g-benzopirony (flawonoidy):

- flawony i flawonole: **diosmina**, diosmentin, rutyna, **rutozydy** (HER lub okserutyne)
- flawany i flawanony: hesperydyna, hesperytyna, katechina

b. saponiny

- escyna (wyciągi z kasztanowca)
- ruskozydy (wyciągi z Ruscus)

c. wyciągi z innych roślin

- i. antocyjanosydy (wyciągi z jeżyn)
- ii. proantocyjanidole (wyciągi z pestek winogron)
- iii. ginkgo biloba

2. Produkty syntetyczne

a. tribenozyd

b. dobesylian wapnia

c. naftazon

d. benzaron

Konkurencja na rynku środków farmakologicznych wykorzystywanych w leczeniu PNŻ jest bardzo duża – poza lekami wydawanymi z przepisu lekarza stosuje się również leki OTC oraz suplementy diety.

Do potencjalnych komparatorów z grupy leków flebotropowych zaliczono następujące substancje czynne: hydroksyetylorutozyd, dobesylian wapnia, sulodeksyd, eskulinę oraz pentoksyfilinę. Z analizy wykluczono leki o kategorii dostępności OTC oraz suplementy diety m.in. hesperydyna. Wnioskodawca podaje, iż z uwagi na bardzo dużą różnorodność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zachowawczym przewlekłej niewydolności żylną, przy tworzeniu listy potencjalnych komparatorów wzięto pod uwagę tylko te, których status rejestracyjny wskazuje, iż dany lek jest dostępny wyłącznie na receptę (Rp). Są to **hydroksyetylorutozyd, dobesylian wapnia, sulodeksyd, eskulina oraz pentoksyfilina**. Spośród wszystkich leków o statusie rejestracyjnym Rp. zawierających substancje czynne brane pod uwagę jako komparatory wybrano po jednym leku dla jednej substancji.

W dalszych rozważaniach wnioskodawca wykluczył jako komparatory:

- dobesylian wapnia

Substancją syntetyczną znajdującą zastosowanie w terapii objawów PNŻ jest dobesylian wapnia, jednak wnioskodawca stwierdził, iż nie jest on zalecany przez żadne z odnalezionych wytycznych ani w terapii PNŻ, ani owrzodzeń żylnych. Stąd dobesylian wapnia nie został uznany przez wnioskodawcę za komparator na rzecz przygotowania raportu HTA.

- sulodeksyd

Odnalezione dokumenty wytycznych wskazują sulodeksyd jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z owrzodzeniami żylnymi oraz dla pacjentów z bólem i obrzękiem spowodowanym przewlekłą chorobą żylną. Sulodeksyd zaliczany jest do grupy terapeutycznej "leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne, sulodeksyd" i wykazuje silne właściwości przeciwzakrzepowe zarówno w obrębie naczyń tętniczych, jak i żylnych. Sulodeksyd charakteryzuje się inną specyfiką działania niż leczenie flebotropowe. Brak jest

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

przeciwwskazań do równoczesnego stosowania sulodeksydu i zmikronizowanej diosminy. W związku z powyższym wnioskodawca przyjął, że sulodeksyd nie stanowi komparatora.

Uwaga Agencji:

Przynależność do innej grupy terapeutycznej i odmienny mechanizmem działania nie wyklucza substancji jako komparatora.

- eskulinę

Eskulina rozpatrywana jako potencjalny komparator dostępna jest w Polsce wyłącznie w postaci połączenia eskulina + rutozyd + dihydroergokrystyna (preparat Venacorn). Pomimo zbliżonych do diosminy wskazań rejestracyjnych zawartych w ChPL (choroby naczyń żylnych kończyn dolnych z mikroangiopatią naczyń żylnych, przewlekła niewydolność żylna) Venacorn nie jest uwzględniony w żadnym z odnalezionych dokumentów wytycznych postępowania. Mając na uwadze powyższe, preparatu Venacorn wnioskodawca nie zakwalifikował jako komparatora.

Zdaniem Agencji substancja nie spełnia założeń przyjętych dla komparatorów, odstąpienie od eskuliny jako komparatora jest zasadne.

Uwagi Agencji:

- Farmakoterapia obejmuje stosowanie między innymi leków flebotropowych. Nie ma powodu ograniczania analizy do leków z tej grupy.
- Należy mieć na uwadze, iż większość substancji czynnych, które można rozważać jako komparatory dla diosminy jest dostępna dla pacjenta zarówno jako produkty lecznicze wydawane na receptę (Rp) i równocześnie jako leki OTC, tj. leki dostępne bez recepty lekarskiej (ang. *over-the-counter drugs*).
- Sama diosmina w produktach leczniczych jest też dostępna na rynku w postaci wielu leków OTC (np. Aflavic, Dih, Dih Max, Diohespan max, Diosminex, Diosminex Max, Diosmiven, Pelethrocine, Otrex 600), jak i Rp (Diohespan, Otrex 600).
- Diosmina w dawce 1000 mg jest na rynku min. w postaci produktu leczniczego Diohespan Max (podmiot odpowiedzialny Aflofarm Farmacja Polska) wydawanego OTC, jak i produktu leczniczego Diohespan (podmiot odpowiedzialny Aflofarm Farmacja Polska) wydawanego Rp.
- Produkt leczniczy Diohespan posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski dla wymienionych poniżej kodów EAN:
 - kody EAN: 5909991104207 (30 tabl.), 5909991104238 (60 tabl.) - przedmiot niniejszej oceny na podstawie wniosku podmiotu odpowiedzialnego o objęcie refundacją
 - kody EAN: 5909991104245 (90 tabl.), 5909991104252 (120 tabl.) – podmiot odpowiedzialny nie składał wniosku o objęcie refundacją.

Leczenie zachowawcze (określane również jako BSC) objawów przewlekłej niewydolności żylnych, polega przede wszystkim na kompresjoterapii, drenażu limfatycznym oraz farmakoterapii, a dodatkowo w przypadku owrzodzeń – leczeniu miejscowym w postaci opatrunków. Do kompresjoterapii wykorzystuje się różnego rodzaju wyroby medyczne tj. opaski uciskowe, bandaże, pończochy, rajstopy i podkolanówki uciskowe. Wyroby medyczne wykorzystywane do kompresjoterapii oraz farmakoterapia w ramach BSC **nie są refundowane w Polsce**.

Finansowany ze środków publicznych jest natomiast **drenaż limfatyczny** (na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej) oraz **opatrunki medyczne** (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 7 listopada 2014 roku finansowane są opatrunki z grup limitowych: 220.1 – 220.13 dla „przewlekłych owrzodzeń”, poziom odpłatności 30%).

Żaden lek stosowany w leczeniu zachowawczym farmakologicznym objawów przewlekłej niewydolności żylnych **nie jest finansowany ze środków publicznych**.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg Agencji
Przewlekła niewydolność żylna		
Hydroksyetylorutozyd	Żaden z produktów hydroksyetylorutozydu nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej niewydolności żylnych w Polsce. Leki chroniące naczynia żylna, stabilizujące ścianę naczyń.	wyбір zasadny

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	Hydroksyetylorutozyd zmniejsza przepuszczalność kapilar, zmniejsza refluks żylny-tętniczy, przyspiesza czas wypełnienia żylnego oraz zwiększa przezskórne tlenowe ciśnienie, czego wynikiem jest zmniejszenie obrzęku.	
Owrzodzenia żyłne		
Pentoksyfilina	Żaden z produktów pentoksyfiliny nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu owrzodzeń żylnych w Polsce. Leki rozszerzające naczynia obwodowe, pochodne puryny. Pentoksyfilina poprawia m. krokrążenie dzięki zwiększeniu płynności krwi i działaniu przeciwzakrzepowemu.	wybór zasadny

Poza leczeniem farmakologicznym za potencjalne komparatory dla Diohespanu wnioskodawca uznał również: leczenie inwazyjne, zmianę trybu życia, kompresjoterapię, fizjoterapię (drenaż limfatyczny) oraz opatrunki stosowane w leczeniu miejscowych owrzodzeń żylnych. Nie opisywano ich wychodząc z założenia, że leczenia farmakologiczne jest leczeniem uzupełniającym dla ww. terapii.

Uwagi Agencji:

Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione w AK wnioskodawcy oraz uzyskane opinie eksperckie i wytyczne postępowania klinicznego przedstawione powyżej, zaproponowane technologie uznano za właściwe w kontekście substancji komparatywnych dla diosminy we wnioskowanych wskazaniach.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AK wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie odnośnych opracowań wtórnych. W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii doustnymi lekami flebotropowymi w leczeniu przewlekłej niewydolności żylny oraz owrzodzeń żylnych w przebiegu niewydolności żylny.

Poszukiwano przeglądów zawierających następujące porównania:

- **MPFF względem HER** w populacji z przewlekłą niewydolnością żylną
- **MPFF względem PXF** w populacji z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu niewydolności żylny
- **MPFF, HER, PXF względem PLC lub braku doustnego leczenia flebotropowego.**

PNŻ

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opracowania wtórne z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, w tym:

- przegląd systematyczny dotyczący skuteczności MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylny, owrzodzeń żylnych oraz hemoroidów (**Lyseng-Williamson 2003**)

Zdaniem autorów przeglądu, zmikronizowana postać diosminy jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną.

- metaanalizę wyników badań dotyczących skuteczności leków oddziałujących na naczynia krwionośne w redukcji obrzęków kończyn dolnych w przebiegu przewlekłej niewydolności żylny (**Allaert 2012**)

Autorzy konkludują, że MPFF, HER oraz wyciąg z ruszczyka są interwencjami skuteczniejszymi od placebo w redukcji obrzęku o podłożu PNŻ. Najskuteczniejszą opcję z powyższych stanowi MPFF i zgodnie z wynikami metaanalizy powinna ona lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z obrzękiem w przebiegu PNŻ.

- przegląd systematyczny z metaanalizą wyników dotyczący skuteczności leków flebotropowych (rutozydy, hydrosmyna, dobesylan wapnia, wąkrotka azjatycka, wyciąg z kory francuskiej sosny morskiej, wyciąg z pestek winogron) w terapii przewlekłej niewydolności żylny (**Martinez-Zapata 2005**)

Zdaniem autorów przeglądu, nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność leków flebotropowych w leczeniu przewlekłej niewydolności żylny. Istnieją podstawy do stwierdzenia, że leki flebotropowe wpływają na redukcję obrzęku u chorych z PNŻ, ale stwierdzenie to obarczone jest niepewnością. Ze względu na ograniczenia niniejszego przeglądu wynikające z dostępnych danych istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych randomizowanych prób klinicznych, przy uwzględnieniu wyższej jakości metodologii.

OŻ

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa opracowania wtórne dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w tym:

- przegląd systematyczny (PS) z metaanalizą wyników dotyczący stosowania flawonoidów (MPFF, hydroksyetylorutozyd) u chorych z owrzodzeniami żylnymi (**Scallion 2013**)

Zdaniem autorów przeglądu Scallion 2013 odnalezione badania wskazują na efektywność kliniczną zmikronizowanej postaci diosminy oraz hydroksyetylorutozydu w leczeniu owrzodzeń żylnych. Wyniki te powinny być jednak interpretowane z dużą ostrożnością, ponieważ wnioskowanie opiera się na badaniach pierwotnych o nieznanym bądź znaczącym ryzyku błędu systematycznego (związany z poprawnością procesu randomizacji, zaślepienia, allocation concealment oraz z utratą pacjentów z okresu obserwacji).

- przegląd systematyczny dotyczący skuteczności pentoksyfiliny w leczeniu owrzodzeń żylnych (**Jull 2012**)

Zdaniem autorów przeglądu, pentoksyfilina jest bardziej skuteczna niż placebo pod względem liczby całkowicie wygojonych owrzodzeń lub znacznej poprawy stanu owrzodzenia, niezależnie od stosowania kompresjoterapii. Pentoksyfilina stosowana wraz z kompresjoterapią jest bardziej skuteczna niż stosowanie placebo wraz z kompresjoterapią w zakresie całkowitego wygojenia owrzodzenia. Leczenie pentoksyfiliną przy braku kompresjoterapii jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo lub brak leczenia w odniesieniu do całkowitego wygojenia owrzodzeń.

W zakresie odnotowanych działań niepożądanych, więcej przypadków wystąpiło wśród pacjentów stosujących pentoksyfilinę niż w grupie otrzymującej placebo, niezależnie od stosowania kompresjoterapii. 72% zgłaszanych działań niepożądanych dotyczyło zaburzeń przewodzenia pokarmowego.

- przegląd systematyczny dotyczący skuteczności MPFF w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej, owrzodzeń żylnych oraz hemoroidów (**Lyseng-Williamson 2003**)

Zdaniem autorów przeglądu, zmikronizowana postać diosminy jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną. MPFF stanowić powinna terapię referencyjną u chorych z obrzękiem oraz objawami podmiotowymi w przebiegu PNŻ.

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego odnalezionych opracowań wtórnych.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną MPFF, HER i PXF we wnioskowanych wskazaniach

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przewlekła niewydolność żylna			
<p>Allaert 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: porównanie efektu zmniejszenia obrzęku żylnego stawu skokowego między głównymi lekami wenoaktywnymi a PLC lub innym lekiem wenoaktywnym na podstawie badań RCT. Porównanie lub unieważnienie istniejących rekomendacji dot. farmakoterapii obrzęków żylnych; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1975 do VII 2009;</p>	<p>Populacja: osoby z przewlekłą niewydolnością żylną; Interwencja: 1) MPFF vs PLC, 2) MPFF vs HER; Punkty końcowe: obrzęk mierzony obwodem kostki; Metodyka: podwójnie zaślepienie RCT z ≥ 3 pkt w skali Jadad; Przeszukiwane bazy: MEDLINE; Słowa kluczowe: CVD, CVI, chronic venous disease, chronic venous disorders, varicose, edema, diameter, circumference, periphery, leg, ankle, foot, brand name, pharmacological name of products concerned; Kryteria wykluczenia: badania uwzględniające terapię dodaną do leczenia wenoaktywnego, w szczególności elastyczną kompresję; Język publikacji: brak danych;</p>	<p>Włączone badania: MPFF vs PLC - 3 RCT, HER vs PLC – 2 RCT; Wyniki: wykazano statystycznie istotną przewagę MPFF nad PLC, HER nad PLC oraz MPFF nad HER, w zakresie zmniejszenia obwodu kostki; Wnioski: <u>MPFF jest prawdopodobnie bardziej skuteczny w przeciwdziałaniu obrzękom kostki od innych leków wenoaktywnych.</u> Obowiązujący w aktualnej międzynarodowej praktyce klinicznej stopień zaleceń A dla MPFF w postępowaniu z obrzękiem i innymi objawami PNŻ uznano za właściwy;</p>
<p>Martinez-Zapata 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Iberoamerican Cochrane Centre, The Scottish Government</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: ocena skuteczności doustnego i miejscowego leczenia flebotropowego; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1966 do IV 2005;</p>	<p>Populacja: osoby powyżej 18 r.ż. z przewlekłą niewydolnością żylną, bez względu na choroby współtowarzyszące; Interwencja: 1) MPFF vs PLC, 2) HER vs PLC; Punkty końcowe: obrzęk, owrzodzenia, zespół troficzny, ból, kurcze nóg, zespół niespokojnych nóg, świąd, uczucie ciężkości w nóg, puchnięcie, parestezje, jakość życia, zdarzenia niepożądane; Metodyka: podwójnie zaślepienie RCT; Przeszukiwane bazy: The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, referencje przeglądów systematycznych i metaanaliz, kontakt z producentami leków; Słowa kluczowe: brak danych; Kryteria wykluczenia: badania, niespełniające następujących warunków: podwójnie zaślepienie, kontrolowane RCT dot. leczenia flebotropowego vs PLC oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo tej interwencji we wskazaniu dla PNŻ; Język publikacji: brak danych;</p>	<p>Włączone badania: MPFF vs PLC - 9 RCT, HER vs PLC - 18 RCT; Wyniki: wykazano przewagę MPFF nad PLC w zakresie łagodzenia objawów choroby (zespołu troficznego, opuchnięcia, kurczy, uczucia ciężkości i oceny ogólnej leczenia) oraz zaobserwowano istotną statystycznie przewagę HER w zakresie obrzęku i swędzenia, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie obwodu kostki; Wnioski: <u>brakuje wystarczających dowodów na skuteczność leczenia flebotropowego w PNŻ oraz informacji na temat wpływu leków flebotropowych na jakość życia pacjentów.</u> Chociaż sugeruje się ich skuteczność w przypadku niektórych objawów PNŻ, to znaczenie kliniczne tych obserwacji jest niepewne (ograniczona liczba doniesień i rozbieżność wyników). Nie ma również dowodów na skuteczność terapii flebotropowej w leczeniu OŻ. <u>Dane dotyczące bezpieczeństwa mają charakter krótkofalowy, co nie pozwala na estymację bezpieczeństwa w dłuższej perspektywie czasu;</u></p>
<p>Lyseng-Williamson 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Adis International Limited</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: ocena stosowania MPFF w postępowaniu z PNŻ; Synteza wyników: jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1980 do 2 XII 2002;</p>	<p>Populacja: osoby z przewlekłą niewydolnością żylną; Interwencja: MPFF vs PLC/BLF; Punkty końcowe: obrzęk kostek i łydek; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: Medline, EMBASE, AdisBase, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z producentem leku; Słowa kluczowe: diosmin hesperidin, micronised purified flavonoid fraction; Kryteria wykluczenia: brak danych; Język: bez ograniczeń;</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT; Wyniki: wykazano statystycznie istotną przewagę MPFF nad PLC w zakresie zmniejszenia obwodu kostki oraz łydki po 8 tygodniach leczenia oraz poprawę w zakresie objawów PNŻ, tj. dyskomfortu funkcjonalnego, nocnych kurczy, uczucia ciężkości, opuchnięcia lub gorąca; Wnioski: <u>stosowanie MPFF jest dobrze ugruntowaną i tolerowaną opcją terapeutyczną dla chorych z PNŻ.</u> MPFF jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu obrzęków i objawów PNŻ u pacjentów w każdym stadium choroby;</p>
Owrzodzenie żyłne			
<p>Scallon 2013</p>	<p>Cel: ocena wpływu wszystkich</p>	<p>Populacja: osoby powyżej 18 r.ż. z owrzodzeniami w przebiegu</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT;</p>

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

<p><u>Źródło finansowania:</u> University of York, NIHR / Department of Health (England), Cochrane Wound Group</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>możliwych preparatów flawonoidowych na gojenie owrzodzeń nóg; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1950 do II 2013;</p>	<p>choroby żylniej; Interwencja: MPFF vs PLC (z i bez kompresjoterapii); Punkty końcowe: liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń w czasie trwania badania, zmiana powierzchni owrzodzeń, czas do całkowitego wyleczenia owrzodzeń, nawroty, jakość życia, hospitalizacje, ból, mobilność, stan funkcjonalny, zdarzenia niepożądane; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: The Cochrane Wounds Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, referencje odnalezionych przeglądów, kontakt z producentami leków, kontakt z ekspertami; Kryteria wykluczenia: brak danych; Język: bez ograniczeń;</p>	<p>Wyniki: wykazano przewagę MPFF nad grupą kontrolną w zakresie liczby wyleczonych owrzodzeń (RR = 1,36 [1,07; 1,74]), nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany powierzchni owrzodzenia i hospitalizacji. Stosowanie MPFF wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych; Wnioski: większość badań włączonych charakteryzuje się niską jakością raportowania danych. <u>Nie ma podstaw do rekomendacji stosowania flawonoidów w praktyce klinicznej OŻ;</u></p>
<p>Jul 2012 <u>Źródło finansowania:</u> University of Auckland, Auckland Health Services, NIHR / Department of Health (England), Cochrane Wound Group</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: ocena wpływu PXF na leczenie OŻ nóg w porównaniu z PLC lub innymi terapiami, w obecności lub bez kompresjoterapii; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1950 do VII 2012;</p>	<p>Populacja: osoby z OŻ, bez względu na wiek; Interwencja: PXF vs PLC/brak terapii (z i bez kompresjoterapii); Punkty końcowe: czas do całkowitego wyleczenia owrzodzeń, liczba pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem, procentowa zmiana powierzchni owrzodzeń, zdarzenia niepożądane, koszty; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: The Cochrane Wounds Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z producentem leku; Kryteria wykluczenia: brak danych; Język: bez ograniczeń;</p>	<p>Włączone badania: 11 RCT; Wyniki: wykazano istotną statystycznie przewagę PXF nad grupą kontrolną (RR = 1,70, [1,30; 2,24]), PXF z kompresją nad PLC z kompresją (RR = 1,56 [1,14; 2,13]) oraz PXF nad PLC (RR = 1,56 [1,14; 2,13]), w odniesieniu do całkowitego wygojenia owrzodzenia. Stosowanie PXF wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej (RR = 2,25 [1,49; 3,39]); Wnioski: PXF jest skutecznym dodatkiem do kompresjoterapii (bandaże uciskowe) w leczeniu OŻ i może być skuteczna w przypadku braku kompresji. Większość zdarzeń niepożądanych to zaburzenia żołądkowo-jelitowe;</p>
<p>Coleridge-Smith 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Les Laboratories Servier</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: ocena wpływu terapii doustnej MPFF na gojenie owrzodzeń nóg; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1950 do XII 2003;</p>	<p>Populacja: osoby z OŻ; Interwencja: MPFF vs PLC/BLF (z najlepszą podstawową opieką); Punkty końcowe: liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń po 6 miesiącach leczenia, czas do całkowitego wyleczenia owrzodzeń, tempo gojenia owrzodzenia w zależności od charakterystyki owrzodzenia; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL; Słowa kluczowe: <i>Daflon 500 mg, MPFF, flavonoids;</i> Kryteria wykluczenia: brak danych; Język: bez ograniczeń;</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT; Wyniki: wykazano przewagę MPFF nad PLC/BLF w zakresie liczby wyleczonych owrzodzeń po 6 miesiącach leczenia (RRR = 0,32 [0,03; 0,70]), korzystny efekt MPFF obserwowano już po 2 miesiącach terapii a stosowanie MPFF wiązało się ze skróceniem czasu potrzebnego na wyleczenie owrzodzenia (p = 0,0034). Korzystny efekt stosowania MPFF był największy w podgrupie pacjentów z owrzodzeniami o rozmiarze 5–10 cm² (RRR = 0,40 [0,06; 0,87]) oraz z owrzodzeniami utrzymującymi się od 6-12 miesięcy (RRR = 0,44 [0,06; 0,97]); Wnioski: <u>doustne leczenie MPFF, jako terapia wspomagająca standardową kompresjoterapię i postępowanie w przypadku ran, przyspiesza gojenie owrzodzeń nóg.</u> Korzystnego efektu nie stwierdzono w przypadku mniejszych i łatwych w leczeniu owrzodzeń z okresem trwania < 6 miesięcy. Pacjenci z owrzodzeniami o większych rozmiarach (5-10 cm²) i dłuższym okresie trwania (6-12 miesięcy) najlepszy efekt uzyskali w wyniku stosowania MPFF. Terapia łączona może być szczególnie korzystna w postępowaniu z owrzodzeniami, które goją się wolniej;</p>
<p>Lyseng-Williamson 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Adis</p>	<p>Cel: ocena stosowania MPFF w postępowaniu z OŻ;</p>	<p>Populacja: osoby z owrzodzeniem żylnym; Interwencja: MPFF vs PLC/BLF (z najlepszą podstawową</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT; Wyniki: wykazano statystycznie istotną przewagę MPFF nad PLC/BLF</p>

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

<p>International Limited</p> <p>Wskazany przez wnioskodawcę</p>	<p>Synteza wyników: jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 1980 do 2 XII 2002;</p>	<p>opieką); Punkty końcowe: liczba całkowicie wyleczonych owrzodzeń, zmiana powierzchni owrzodzeń; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, AdisBase, referencje odnalezionych publikacji, kontakt z producentem leku; Słowa kluczowe: <i>diosmin hesperidin, micronised purified flavonoid fraction</i>; Kryteria wykluczenia: brak danych; Język: bez ograniczeń;</p>	<p>w zakresie liczby pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm, a także zmniejszenia powierzchni owrzodzenia oraz dyskomfortu towarzyszącego chorobie; Wnioski: <u>stosowanie MPFF jest dobrze ugruntowaną i tolerowaną opcją terapeutyczną dla chorych z OŻ.</u> MPFF może być stosowany w połączeniu ze skleroterapią, chirurgią i/lub kompresjoterapią lub jako leczenie alternatywne gdy interwencją chirurgiczną nie jest wskazana lub niemożliwa do wykonania. Dodanie MPFF do standardowego postępowania przyspiesza gojenie OŻ o średnicy ≤ 10 cm;</p>
---	---	--	---

3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

Wnioskodawca deklaruje, że analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących diosminę z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje ze wspólną grupą referencyjną.

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Uwagi Agencji:

Analiza kliniczna została wykonana w dwóch częściach nawiązujących do dwóch wskazań rejestracyjnych: przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) oraz owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych (OŻ) ze względu na różne komparatory (z wyjątkiem PLC) przyjęte dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu w obu wskazaniach. Wyniki analizy klinicznej będą prezentowane kolejno dla obu wskazań refundacyjnych.

3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania, wyszukiwanie i selekcja publikacji*

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Wnioskodawca deklaruje, że na etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd najważniejszych elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych, selekcja badań na wszystkich etapach pracy, ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy itd.) została niezależnie potwierdzona przez dwóch analityków. W przypadku niezgodności opinii ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta.

W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed)
- EMBASE
- Biomed CENTRAL (przez PubMed)
- The Cochrane Library
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register)
- stronę internetową CRD
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA)
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób naczyń i leczenia ran (PTChN, PTA, PTF, PTLR, ISVS, ESVS, AVF, SVM, SCVS, EVF, AWMA, ACP)
- strony producentów leków (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., Les Laboratoires Servier, Novartis Consumer Health GmbH, Zentiva, Apotex Europe BV, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Delpharma Sp. z o.o.).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2014 r.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Następnie 12 sierpnia 2014 r. i 6 listopada 2014 r. dokonano przeszukania aktualizacyjnego w głównych bazach informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Analitycy AOTMiT w marcu 2015r. wykonali aktualizację przeszukiwania, nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające **przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych** oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Ze względu na brak badań dla zmikronizowanej diosminy (Diohespan) w analizie klinicznej (zarówno dla PNŻ, jak i dla OŻ) **uwzględniano badania dla zmikronizowanej oczyszczonej frakcji flawonodidowej, zawierającej 450 mg zmikronizowanej diosminy i 50 mg hesperydyny – MPFF.**

Do analizy (zarówno dla PNŻ, jak i dla OŻ) kwalifikowano badania, w których oceniana **interwencja i komparatory stosowane były łącznie z kompresjoterapią**, co zostało jasno sprecyzowane w badaniu, lub też protokół badań nie wykluczał możliwości stosowania tej formy leczenia.

W przypadku OŻ badania kwalifikowano bez względu na stosowanie leczenia miejscowego (oczyszczanie i pielęgnacja owrzodzeń).

Przewlekła niewydolność żylna

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania PNŻ

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych (PNŻ) takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki	brak	patrz str. 15 -uwagi do zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych
Interwencja	zmikronizowana postać diosminy podawana doustnie w dawce 1000 mg/dobę	badania, w których interwencję stosowano miejscowo, tj. w postaci żelu, kremu lub aerozolu	brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> hydroksyetylorutozyd podawany doustnie w dawce 1000 mg/dobę (dawka podtrzymująca po ustąpieniu objawów 500 mg/dobę)* placebo lub brak doustnego leczenia flebotropowego 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których komparator stosowano miejscowo, tj. w postaci żelu, kremu lub aerozol badania, w których stosowano troxerutin – lek o innym profilu skuteczności i bezpieczeństwa niż hydroksyetylorutozyd 	brak
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas ich trwania) objawy podmiotowe (np. ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna, dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca) redukcja obwodu kostki (cm) redukcja obwodu łydki (cm) jakość życia parametry objętościowe stop, czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których oceniano parametry pletysmograficzne 	brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia badania, w których uczestniczyło łącznie co najmniej 20 pacjentów badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim badania przeprowadzone u ludzi 	<ul style="list-style-type: none"> badania cross-over, w których nie raportowano wyników na koniec pierwszego okresu przed przejściem krzyżowym 	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

* Ze względu na różnicę w zakresie zalecanego sposobu dawkowania hydroksyetylorutozydu w różnych krajach do analizy klinicznej kwalifikowana badania, w których dawka różniła się o +/- 200 mg/dobę od dawki zalecanej (w przypadku dawki podtrzymującej o +200 mg/dobę).

Owrzodzenia żyłne

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania Owrzodzenia żyłne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorosli pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych (PNŻ), takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki	brak	patrz str. 15 - uwagi do zakresu wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych
Interwencja	zm kornizowna postać diosminy podawana doustnie w dawce 1000 mg/dobę	badania, w których interwencję stosowano w innej postaci farmaceutycznej, tj. roztworu do infuzji	brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Pentoksyfilina podawana doustnie w dawce 1200 mg/dobę Placebo lub brak doustnego leczenia flebotropowego 	badania, w których komparator stosowano w innej postaci farmaceutycznej, tj. roztworu do infuzji	brak
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba całkowicie wygojonych owrzodzeń zmiana powierzchni owrzodzenia (cm²) czas do całkowitego wyleczenia owrzodzenia hospitalizacje (liczba hospitalizacji, czas trwania) objawy podmiotowe (np. ból nóg, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, opuchlizna) dyskomfort w funkcjonowaniu, uczucie gorąca) czas do przejścia choroby w bardziej zaawansowane stadium <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie zdarzenia niepożądane w podziale na rodzaj zdarzenia utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których oceniano parametry pletysmograficzne 	brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia badania, w których uczestniczyło łącznie co najmniej 20 pacjentów badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim badania przeprowadzone u ludzi 	badania <i>cross-over</i> , w których nie raportowano wyników na koniec pierwszego okresu przed przejściem krzyżowym	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących MPFF ze wskazanymi komparatorami.

W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Za porównywalny uznawano okres interwencji różniący się pomiędzy badaniami o nie więcej niż 1 tydzień.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych wnioskodawca do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikował 173 publikacje.

Kryteria włączenia do analizy spełniły łącznie 24 badania opisane w 35 publikacjach.

3.3.1.3.1. Przewlekła niewydolność żylna

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 12 badań RCT, spośród których 6 dotyczyło porównania MPFF z PLC, natomiast pozostałe dotyczyły porównania HER z PLC.

Nie zidentyfikowano badań typu *head to head* (bezpośrednie porównanie) dla porównania MPFF z HER.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Większość prac zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem.

Jakość metodyczna większości prac wahała się od średniej (3/5 pkt) do dobrej (4/5 pkt) w skali Jadad.

Okres interwencji wynosił **od 4 do 26 tygodni**.

1. **Chassignolle 1987:** MPFF (900/100) vs PLC
2. **Danielsson 2002:** MPFF (900/100) vs PLC
3. **Gilly 1994:** MPFF (900/100) vs PLC
4. **Laurent 1988:** MPFF (900/100) vs PLC
5. **Planchon 1990:** MPFF (900/100) vs PLC
6. **Tsouderos 1989:** MPFF (900/100) vs PLC

1. **Balmer 1980:** HER (900) vs PLC
2. **MacLennan 1994:** HER (900, 1000, 1200) vs PLC
3. **Prerovsky 1972:** HER (1200) vs PLC
4. **Pulvertaft 1979:** HER (1000) vs PLC
5. **Pulvertaft 1983:** HER (1000) vs PLC
6. **Unkauf 1996:** HER (1000) vs PLC

3.3.1.3.2. *Owrzodzenia żyłne*

Do analizy klinicznej zakwalifikowano **12** badań RCT, spośród których **5** dotyczyło porównania MPFF z PLC lub odstępianiem od doustnego leczenia flebotropowego (BLF), natomiast pozostałe dotyczyły porównania PXF z PLC/BLF.

Nie zidentyfikowano badań typu *head to head* (bezpośrednie porównanie) dla porównania MPFF z PXF.

Większość prac zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem.

Wiarygodność metodyczna większości prac, oceniana w skali Jadad prac znalazła się w przedziale od średniej (3/5 pkt) do wysokiej (5/5 pkt).

Okres interwencji wynosił **8 lub 24 tygodni**.

1. **Gliniski 1999:** MPFF (900/100) vs BLF
2. **Guilhou 1997:** MPFF (900/100) vs PLC
3. **Roztocil 2003:** MPFF (900/100) vs BLF
4. **Saveljev 2002:** MPFF (900/100) vs PLC
5. **Zuccarelli 2004:** MPFF (900/100) vs PLC

1. **Arenas 1988:** PXF (1200) vs PLC
2. **Belcaro 2002:** PXF (1200) vs PLC
3. **Colgan 1990:** PXF (1200) vs PLC
4. **Dale 1999:** PXF (1200) vs PLC
5. **Falanga 1999:** PXF (1200) vs PLC
6. **Schurmann 1986:** PXF (1200) vs PLC
7. **Weitgasser 1983:** PXF (1200) vs PLC

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące omawianych badań.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Przewlekła niewydolność żylna				
Chassignolle 1987 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 2/5 pkt; Analiza: brak danych; Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: brak danych;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF); vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: kobiety z funkcjonalną niewydolnością żylną; Kryteria wykluczenia: brak danych; Liczebność populacji: N = 40 n = 20 (MPFF) n = 20 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: parametry pletysmograficzne; objawy choroby (zmęczenie, uczucie ciężkości nóg, ból, kurcze, parestezje, obrzęk, zaczerwienienie, uczucie ciepła w nogach, zasinienie); ogólna ocena objawów; Drugorzędowe punkty końcowe: zdarzenia niepożądane;
Danielsson 2002 Źródło finansowania: IRIS Company	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Tak; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; 1 ośrodek w Szwecji; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, niejasny opis; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF); vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: wiek 18-65; objawy niewydolności żylny dolnych kończyn; refluks żylny potwierdzony metodą USG duplex; Kryteria wykluczenia: cukrzyca; choroba zapalna; choroby serca; choroby nerek; choroby wątroby; choroba tętnic obwodowych; uczulenie na leki wenoaktywne; terapia z wykorzystaniem leków przeciwzapalnych (sterydów lub niesterydowych leków przeciwzapalnych) lub moczopędnych; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 101/97 n = 51/48 (MPFF) n = 50/49 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: brak danych; Drugorzędowe punkty końcowe: ocena objawów PNŻ (uczucie ciężkości, zmęczenia, obrzęku kostki, ból, nocne kurcze); obrzęk; refluks; ocena ogólna leczenia; AE;
Gilly 1994 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 4/5 pkt; Wieloośrodkowe, 3 ośrodki we Francji; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF); vs - placebo (PLC); Dopuszczalne kontynuowanie kompresjoterapii, jeśli była stosowana ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania;	Kryteria włączenia: objawowe zaburzenia układu żylnolimfatycznego, wynające z żyłaków pierwotnych lub zespołu pozakrzepowego, bądź też bez określonej przyczyny, ale objawiające się przynajmniej obrzękiem kostki; Kryteria wykluczenia: inne choroby naczyń; obrzęk kończyn dolnych o przyczynie sercowej, nerkowej lub wątrobowej; obecność objawów i/lub zaburzeń troficznym pochodzenia tętniczego, metabolicznego, neurologicznego lub ortopedycznego; ≥ 1 z czynników, które mogą mieć wpływ na objawy choroby żylny: niedawna ciąża, niedawny zabieg chirurgiczny żył (stripping), zakrzepica żył głębokich lub powierzchniowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy; Liczebność populacji (ITT/PP):	Pierwszorzędowy punkt końcowy: objawy PNŻ (dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości, ból, nocne kurcze, parestezja, uczucie obrzęku, parestezje, zaczerwienienie/zsinienie, uczucie gorąca/paleni); Drugorzędowe punkty końcowe: obrzęk; ocena nasilenia zespołu troficznego; zdarzenia niepożądane;

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

			N = 160/150 n = 80/76 (MPFF) n = 80/74 (PLC)	
Laurent 1988 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF); vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: przewlekła niewydolność żylna; stabilny stan chorego przez ≥ 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; Kryteria wykluczenia: objawy niewydolności żylny wynikające z zaburzeń tętnicznych, neurologicznych, metabolicznych, równowagi statycznej; stosowanie leków wenoaktywnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ciąży; długotrwałe leżenie w łóżku lub założony gips na podudziu (ryzyko głębokiej zakrzepicy); Liczebność populacji (ITT/PP): N = 200/197 n = 100/99 (MPFF) n = 100/98 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: brak danych; Drugorzędowe punkty końcowe: ogólna ocena lekarza; zmiana obwodu kostki; subiektywna ocena odczucia symptomów (ból, dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze, , wieczorny obrzęk nóg, zaczerwienienie lub zsinienie nóg, parestezje, uczucie gorąca lub palenia nóg); ocena zmian troficznych; parametry farmakodynamiczne; zdarzenia niepożądane;
Planchon 1990 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; 1 ośrodek we Francji; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF); vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: wiek > 18 r.ż.; pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością żylną o różnej etiologii (żylaki lub zespół pozakrzepowy), o przebiegu stabilnym w ciągu ostatnich 6 miesięcy z ≥ 1 z następujących objawów: dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości, ból, nocne kurcze, parestezja, obrzęk wieczorny, zaczerwienienie/zsinienie, uczucie gorąca lub palenia; Kryteria wykluczenia: niestabilność niewydolności żylny, takich jak rozległa zakrzepica żylna; wydłużone unieruchomienie w ostatnich 6 miesiącach, ciąży i poród w ostatnim roku; obrzęki o innej etiologii, niż niewydolność żylna, wynikające np. z zaburzeń kardiologicznych, nerkowych, wątrobowych, zaburzeń troficznych pochodzenia tętniczego, zaburzeń metabolicznych, neurologicznych lub ortopedycznych; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 110/104 n = 55/52 (MPFF) n = 55/52 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: objawy PNŻ (dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości, ból, nocne kurcze, parestezja, obrzęk wieczorny,) obrzęk (obwód kostki) Drugorzędowe punkty końcowe: zaczerwienienie/zsinienie zdarzenia niepożądane
Tsouderos 1989 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 2/5 pkt; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 8 tygodni;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF); vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: funkcjonalna, przewlekła niewydolność żylna; Kryteria wykluczenia: brak danych; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 40/36 n = 20/18 (MPFF) n = 20/18 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: parametry pletysmograficzne; Drugorzędowe punkty końcowe: ocena objawów choroby (dyskomfort funkcjonalny, uczucie ciężkości nóg; uczucie „słabych” nóg, ból nóg, kurcze nocne, parestezje, obrzęk; wieczorny, zaczerwienienie i zsinienie, uczucie gorąca lub

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	Hipoteza badawcza: superiority;			palenia); obrzęk kostki; ocena ogólną lekarza;
Balmer 1980 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; Wieloośrodkowe; Analiza: niejasne; Opis utraty chorych z badania: Nie; Okres leczenia: 4 tygodnie; Hipoteza badawcza: superiority;	- hydroksyetylorutozyd (HER) w połączeniu z kompresjoterapią vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią; Kompresjoterapia u pacjentów, którzy chcieli nadal stosować ten rodzaj terapii. Nie opisano rodzaju kompresjoterapii.	Kryteria włączenia: przewlekła niewydolność żylna; Kryteria wykluczenia: żylaki niebędące następstwem przewlekłej niewydolności żylniej; Liczebność populacji: N = 40 n = 20 n = 20	Pierwszorzędowy punkt końcowy: obrzęk mierzony obwodem kostki i łydki; Drugorzędowe punkty końcowe: objawy PNŻ (ból, kurcze, zmęczenie, mrowienie, obrzęk, zespół; niespokojnych nóg); ocena wg lekarza; zdarzenia niepożądane;
MacLennan 1994 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 4/5 pkt; Wieloośrodkowe, 5 ośrodków z 3 krajów; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 26 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- hydroksyetylorutozyd (HER) w połączeniu z kompresjoterapią; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią; Pacjenci, którzy stosowali kompresjoterapię przed włączeniem do badania kontynuowali terapię przez cały okres badania (w obu grupach).	Kryteria włączenia: wiek ≥ 65 r.ż.; objawy przewlekłej niewydolności żylniej (na obu lub jednej nodze); Kryteria wykluczenia: pacjenci unieruchomieni (pacjenci leżący w łóżku); choroby serca, nerek, wątroby; wyraźna otyłość; cukrzyca; każdy stopień niewydolności tętniczej (wskaźn k ciśnienia skurczowego kostki/ramienia $\leq 0,8$); Liczebność populacji (ITT/PP): N = 104/87 n = 52/41 (HER) n = 52/46 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ocena ogólna objawów choroby oraz obwód łydki/kostki Drugorzędowe punkty końcowe: objawy choroby żylniej (obrzęk, zapalenie skóry, wyprysk, uczucie ciężkich nóg, kurcze, zespół niespokojnych nóg, ból, parestezje); zdarzenia niepożądane;
Prerovsky 1972 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, krzyżowe badanie kliniczne; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; 1 ośrodek w Czechach; Analiza: niejasne; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 16 tygodni; Hipoteza badawcza: brak danych;	- hydroksyetylorutozyd (HER) ; vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: dorośli pacjenci przewlekłą niewydolność żylną; Kryteria wykluczenia: brak danych; Liczebność populacji: N = 50	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ocena objawów choroby żylniej: ból nóg, uczucie ciężkości nóg, kurcze, opuchlizna, wrażliwość, zmęczenie, obrzęki, zapalenie skóry); ocena parametrów obiektywnych dotyczących choroby żylniej :objętość nóg, przewodność żylna, kruchość kapilar; Drugorzędowe punkty końcowe: brak danych;
Pulvertaft 1979 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A;	- hydroksyetylorutozyd (HER) ; vs - placebo (PLC); Kompresjoterapia (w obu grupach)	Kryteria włączenia: przewlekła niewydolność żylna z dolegliwościami towarzyszącymi żylakom; Kryteria wykluczenia: leczenie operacyjne żylaków lub skleroterapia w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie; Liczebność populacji (ITT/PP):	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ocena objawów choroby (owrzodzenia żylna, wyprysk żylny, obrzęk lipidowy, uczucie ciężkości i zmęczenia nóg,

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	Zaślepienie: Tak, podwójne; Skala Jadad: 2/5 pkt; Wielośrodawkowe; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	była kontynuowana u pacjentów, którzy stosowali tę formę leczenia przed rozpoczęciem badania;	N = 90/68 n = 49 n = 41	kurcze nocne, zespół niespokojnych nóg); Drugorzędowe punkty końcowe: ogólna ocena leczenia; ocena objawów choroby;
Pulvertaft 1983 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 2/5 pkt; Wielośrodawkowe; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 4 tygodnie; Hipoteza badawcza: superiority;	- hydroksyetylorutozyd (HER) ; vs - placebo (PLC); Kompresjoterapia (w obu grupach) była kontynuowana u pacjentów, którzy stosowali tę formę leczenia przed rozpoczęciem badania;	Kryteria włączenia: objawy niewydolności żylnnej; ≥ 2 objawy częste spośród wymienionych: uczucie ciężkich lub opuchnięte nogi wieczorem, ból kończyn dolnych, nocne; kurcze, zespół niespokojnych nóg nocą, mrowienie nóg lub stop; Kryteria wykluczenia: choroba tętnic kończyn dolnych lub choroba serca, cukrzyca; możliwa kwalifikacja do leczenia chirurgicznego w ciągu najbliższego miesiąca (obejmującego okres badania); ciąża lub poród w ciągu najbliższego miesiąca (obejmującego okres badania); Liczebność populacji (ITT/PP): N = 596/572 n = 481 n = 115	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ocena objawów choroby (ból nóg, uczucie ciężkości i opuchniętych nóg, kurcze nocne, zespół niespokojnych nóg, parestezje); Drugorzędowe punkty końcowe: ocena ogólna leczenia;
Unkauf 1996 Źródło finansowania: Zyma GmbH	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; Wielośrodawkowe, 2 ośrodki w Niemczech; Analiza: ITT/mITT; Opis utraty chorych z badania: Tak, opis niepełny; Okres leczenia: 12 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- hydroksyetylorutozyd (HER) w połączeniu z kompresją; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresją; Kompresja – pończochy elastyczne.	Kryteria włączenia: kobiety w wieku > 70 r.ż.; przewlekła niewydolność żylna stopnia II (wg Widmer) jednej lub obu kończyn dolnych (diagnoza na podstawie statusu flebologicznego i innych badań w tym USG metodą Dopplera); obecność następujących objawów: uporczywy obrzęk, wieniec żylny, zmiany skórne o niewielkim nasileniu; Kryteria wykluczenia: obrzęki nie będące następstwem choroby żylnnej (zespół napięcia przedmiesiączkowego, ostre zapalenie żył lub zakrzepica; niewyrównana niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych), terapia innymi lekami wenoaktywnymi w ciągu ostatnich 6 tygodni, środki przeczyszczające wpływające na równowagę wodnoelektrolitową, teofilina, leki moczopędne, glikozydy nasercowe, inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści kanału wapniowego w ciągu ostatnich 8 dni, zmiany w post-menopauzalnej terapii hormonalnej w ciągu ostatnich 2 miesięcy; Liczebność populacji (ITT/mITT): N = 133/120 n = 69 n = 64	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana objętości nogi; Drugorzędowe punkty końcowe: ocena objawów choroby: uczucie ciężkości nóg, uczucie napięcia; mrowienie nóg; zdarzenia niepożądane;
Owrzodzenie żyłne				
Gliński 1999 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Tak, centralnie	- zm kronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; vs	Kryteria włączenia: wiek >18 r.ż.; diagnoza PNŻ na podstawie wskaźn ka kostka/ramię ≥ 0,9; owrzodzenia żyłne na jednej lub dwóch nogach; maksymalna średnica owrzodzenia podudzi 2-10 cm;	Pierwszorzędowy punkt końcowy: liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, zmiana powierzchni

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	przygotowana lista randomizacyjna; Typ i podtyp badania (wg AOTM): II A; Zasłepienie: Nie; Skala Jadad: 2/5 pkt; Wieloośrodkowe, 11 ośrodków z Polski; Analiza: ITT; Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 24 tygodnie; Hipoteza badawcza: superiority;	- brak doustnego leczenia flebotropowego (BLF) (tylko kompresjoterapia i leczenie miejscowe); Kompresjoterapia: bandaże uciskowe (Setopress, Seton). Leczenie miejscowe: kompresje z solą fizjologiczną, 0,125% azotan srebra lub 0,1% roztwór chlorheksydyny dwa razy na dobę, dodatkowo maść z solą srebrną sulfadiazyny na noc. W razie potrzeby stosowano neutralne maści i przemywano solą fizjologiczną oraz rozcieńczonym roztworem nadmanganianu potasu;	okres trwania choroby ≥ 3 miesięcy; Kryteria wykluczenia: wrodzona angiodyspazja; zakrzepica żył głębokich w ciągu ostatnich 12 miesięcy; zakrzepica żył powierzchownych w ciągu ostatnich 15 dni; choroby tętnic kończyn dolnych; wskaźnik kostka/ramię $< 0,9$; cukrzyca; obrzęk limfatyczny; choroby tkanki łącznej i krwi; ciąża i laktacja; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 140/125 n = 71/68 (MPFF) n = 69/57 (BLF)	owrzodzenia; Drugorzędowe punkty końcowe: dyskomfort; ból; uczucie ciężkich nóg; nocne kurcze; parametry związane z oceną efektywności kosztowej
Guilhou 1997 Źródło finansowania: Irvine Laboratory for Cardiovascular Investigation and Research (IRIS)	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTM): II A; Zasłepienie: Tak, podwójne zasłepienie, brak opisu metody; Skala Jadad: 3/5 pkt; Wieloośrodkowe, 12 ośrodków z 2 krajów; Analiza: mITT/PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, opis prawidłowy; Okres leczenia: 8 tygodni lub krócej w przypadku całkowitego wyleczenia owrzodzenia; Hipoteza badawcza: superiority;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; Kompresjoterapia: bandaż elastyczny. Leczenie miejscowe: oczyszczanie, miejscowo środki antyseptyczne, okłady, opatrunki, pielęgnacja skóry w okolicy owrzodzenia.	Kryteria włączenia: wiek od 18 r.ż. do 85 r.ż.; owrzodzenia spowodowane przewlekłą chorobą żylną, bez zakażenia, otwarte ≥ 3 mies. pomimo terapii; pacjenci akceptujący stosowanie kompresjoterapii z wykorzystaniem bandaży; wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię $> 0,8$; zakończona terapia flebotropowa i wenoaktywna przed rozpoczęciem badania; Kryteria wykluczenia: przeszczep skóry w ciągu ostatnich 2 miesięcy; owrzodzenia o dużym obwodzie; Liczebność populacji (mITT/PP): N = 105/99 n = 53/51 (MPFF) n = 52/48 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem referencyjnym i czas leczenia; Drugorzędowe punkty końcowe: redukcja powierzchni owrzodzeń; liczba wyleczonych owrzodzeń (w przypadku gdy ich ilość jest ≥ 1); charakterystyka owrzodzeń i skóry w okolicy owrzodzeń; rozwój objawów; czas trwania hospitalizacji; zdarzenia niepożądane;
Roztocil 2003 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zasłepienie: brak danych; Skala Jadad: 2/5 pkt; Wieloośrodkowe, 3 ośrodki z 2 krajów; Analiza: mITT/PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, prawidłowy opis; Okres leczenia: 24 tygodnie lub do	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; vs - brak doustnego leczenia flebotropowego (BLF) (tylko kompresjoterapia i leczenie miejscowe); Kompresjoterapia: bandaż elastyczny. Leczenie miejscowe: oczyszczanie owrzodzenia	Kryteria włączenia: wiek > 18 r.ż.; pierwotna lub wtórna przewlekła niewydolność żylna, w tym: zespół pozakrzepowy, owrzodzenia żyłne o średnicy 2-10 cm; na jednej lub obu nogach, trwające ≥ 3 miesięcy; wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię $> 0,9$ (metodą Dopplera); brak przeszczepu skóry w ciągu ostatnich 6. miesiące. przed badaniem zakończona terapia flebotropowa na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania Kryteria wykluczenia: wrodzona angiodyspazja, zakrzepica żył głębokich, zapalenie żył powierzchniowych, arteriopatia,	Pierwszorzędowy punkt końcowy: liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, czas do wygojenia owrzodzenia (oceniany na podstawie planimetrii /fotografii oraz oceny klinicznej); Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana powierzchni owrzodzenia; pojawienie się skóry na powierzchni obszaru

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	wyleczenia owrzodzenia; Hipoteza badawcza: superiority;	(chloramina, sól fizjologiczna, azotan srebra); pielęgnacja skóry dookoła owrzodzenia (wazelinę, pastę z tlenkiem cynku, sól fizjologiczną, roztwór potasu); w razie konieczności (krótkotrwała (≤ 5 dni) antybiotykoterapia i/lub sterydoterapia)	niekontrolowana cukrzyca, niewydolność nerek, obrzęk limfatyczny lub zeszywnienie stawu skokowego, zapalenie naczyń i choroby krwi, uczulenie na lek (badany) inne leczenie farmakologiczne (leki flebotropowe, NSAIDs, inna terapia miejscowa, leczenie fibrynolityczne, kortykosteroidy systemowe, leki moczopędne, ergotamina, pentoksyfilina, naftidrofuryl) lub niefarmakologiczne (przeszczep skóry, skleroterapia, chirurgiczne leczenie przewlekłej niewydolności żylną, sympatektomia, hemodylucja normowolemiczna, laseroterapia, miejscowa terapia UV lub ultradźwiękowa, tlenoterapia); uzależnienie od alkoholu i narkotyków ciąża lub karmienie piersią owrzodzenia tętnicze i tętniczo-żylna, owrzodzenia które mogą się połączyć, owrzodzenia zakażone, owrzodzenia jatrogenne, owrzodzenia wywołane zakażeniem, owrzodzenia neurogenne, piodermia zgorzelinowa, martwicze naczyniowe zapalenie skóry, duże zmiany tkanki podskórnej Liczebność populacji (mITT/PP): N = 150/132 n = 82/80 (MPFF) n = 68/52 (BLF)	owrzodzenia; objawy choroby żylną (uczucie ciężkości nóg, kurcze nocne, ból); preferencje pacjentów; zdarzenia niepożądane;
Saveljev 2002a Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Tak, niejasny opis; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: NIE; Skala Jadad: 1/5 pkt; Wieloośrodkowe; Analiza: brak danych; Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 24 tygodnie; Hipoteza badawcza: brak danych;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;	Kryteria włączenia: owrzodzenia żylna o średnicy 2-10 cm; owrzodzenia obecne ≥ 3 miesięcy; Kryteria wykluczenia: brak danych; Liczebność populacji: N = 124 n = 62 (MPFF) n = 62 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: owrzodzenia żylna o średnicy 2-10 cm; owrzodzenia obecne ≥ 3 miesięcy; Drugorzędowe punkty końcowe: hospitalizacje; ból; zdarzenia niepożądane;
Zuccarelli 2004 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Tak, pełny opis; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 4/5 pkt; Wieloośrodkowe, 2 ośrodki we Francji;	- zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (MPFF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;	Kryteria włączenia: owrzodzenia żylna o średnicy 2-10 cm, na jednej lub dwóch nogach; owrzodzenia obecne ≥ 3 miesięcy bez względu na oczyszczenia rany; Kryteria wykluczenia: brak danych Liczebność populacji (ITT): N = 202/172 n = 103/86 (troxerutin) n = 99/86 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: owrzodzenia żylna o średnicy 2-10 cm; owrzodzenia obecne ≥ 3 miesięcy; Drugorzędowe punkty końcowe: hospitalizacje; ból; zdarzenia niepożądane;

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	Analiza: ITT Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis; Okres leczenia: 24 tygodnie; Hipoteza badawcza: brak danych;			
Arenas 1988 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; Wieloośrodkowe; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak, opis niepełny; Okres leczenia: 24 tygodnie; Hipoteza badawcza: brak danych;	- pentoksyfilina (PXF); vs - placebo (PLC);	Kryteria włączenia: brak danych Kryteria wykluczenia: choroba Buergera, zabieg chirurgii naczyniowej w ciągu ostatnich 3 miesięcy, sympatektomia lędźwiowa w wywiadzie, ostra choroba zakrzepowa, nadwrażliwość na ksantyny, uzależnienie od środków przeciwbólowych, stosowanie w antykoagulantów, leków przeciwplatek lub wazoaktywnych w ciągu ostatnich 4 tygodniach, zaburzenia metaboliczne lub krwotoczne, poważne zakażenie Liczebność populacji (ITT/PP): N = 30/25 n = 18/15 (PXF) n = 12/10 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: brak danych Drugorzędowe punkty końcowe: całkowite zamknięcie owrzodzenia lub redukcja powierzchni owrzodzenia o $\geq 60\%$; zdarzenia niepożądane;
Belcaro 2002 Źródło finansowania: badania niezależne	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 3/5 pkt; Wieloośrodkowe: 3 ośrodki w 2 krajach; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 24 tygodnie; Hipoteza badawcza: superiority;	- pentoksyfilina (PXF) w połączeniu z kompresjoterapią; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią; Kompresjoterapia dwuwarstwowym bandażem.	Kryteria włączenia: pacjenci z owrzodzeniem o powierzchni 2-15 cm ² ; owrzodzenia spowodowane nadciśnieniową mikroangiopatią żylną; owrzodzenia niewyleczone od co najmniej 2 miesiące pomimo terapii; Kryteria wykluczenia: cukrzyca; inna choroba żylna (wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię > 1,1); inne choroby wymagające leczenia farmakologicznego; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 172/160 n = 84/82 (PXF) n = 88/78 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: brak danych; Drugorzędowe punkty końcowe: liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem; redukcja powierzchni owrzodzenia; zdarzenia niepożądane;
Colgan 1990 Źródło finansowania: Hoechst UK Limited	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Tak; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 5/5 pkt; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Analiza: ITT; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 24 tygodnie lub do momentu wygojenia owrzodzenia;	- pentoksyfilina (PXF) w połączeniu z kompresjoterapią; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią; Kompresjoterapia dwuwarstwowym bandażem.	Kryteria włączenia: owrzodzenia pochodzenia żylnego, niewygojone przez ≥ 2 miesiące pomimo leczenia; wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię > 0,8; brak przeciwwskazań do stosowania PTX; Kryteria wykluczenia: brak danych; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 80/68 n = 38/35 (PXF) n = 42/33 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem (referencyjnym); Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana powierzchni owrzodzenia; zdarzenia niepożądane;

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

<p>Dale 1999</p> <p>Źródło finansowania: Scottish Office Home, Health Department, Hoechst Marion Roussel, Convatec</p>	<p>Hipoteza badawcza: superiority;</p> <p>Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak;</p> <p>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A;</p> <p>Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie;</p> <p>Skala Jadad: 5/5 pkt;</p> <p>Wieloośrodkowe, 4 ośrodki w Wielkiej Brytanii</p> <p>Analiza: ITT;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: TAK;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie lub do wyleczenia owrzodzenia;</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority;</p>	<p>- pentoksyfilina (PXF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;</p> <p>vs</p> <p>- placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;</p> <p>Kompresjoterapia – bandaż elastyczny jedno- lub czterowarstwowy. Leczenie miejscowe – opatrunek wiskozowy lub hydrokoloidowy;</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>pacjenci powyżej 18 r.ż.;</p> <p>owrzodzenia żyłe nóg spowodowane chorobą żylną, potwierdzoną badaniem ultrasonograficznym (niespowodowane cukrzycą, niewydolnością tętnic ani innymi chorobami systemowymi), trwające ≥ 2 miesiące;</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>owrzodzenia żyłne o innej etiologii niż przewlekła niewydolność żylna;</p> <p>zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>krwotok o większym nasileniu (major haemorrhage) w ciągu ostatnich 8 tygodni;</p> <p>nadwrażliwości na metyloksantyny, PXF i napoje zawierające kofeinę;</p> <p>nieprzebranie zaleceń lekarskich odnośnie zalecanej terapii, terapia systemowa z wykorzystaniem GKS, leków cytotoksycznych, naftidrofurylu, PXF, okserutyne, antykoagulantów, leków fibrynolitycznych lub leków będących przedmiotem niniejszego badania w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>sympatektomia lędźwiowa w ciągu ostatnich 3 tygodni;</p> <p>niewydolność serca, stężenie kreatyniny w osoczu $> 180 \mu\text{mol/l}$, niewydolność wątroby, cukrzyca, choroba nowotworowa, reumatoidalne zapalenie stawów, inna poważna choroba tkanki łącznej, ograniczona sprawność fizyczna, całkowite unieruchomienie;</p> <p>rozmiar owrzodzenia $< 1 \text{ cm}$ w jednym wymiarze;</p> <p>infekcja lub zgorzel owrzodzenia;</p> <p>hospitalizacja trwająca ≥ 10 dni;</p> <p>ciąża, laktacja lub brak odpowiedniej antykoncepcji;</p> <p>spodziewana długość życia < 6 miesięcy;</p> <p>Liczebność populacji (ITT/PP):</p> <p>N = 200/178</p> <p>n = 101/90 (PXF)</p> <p>n = 99/88 (PLC)</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <p>liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem;</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>czas do wyleczenia owrzodzenia;</p> <p>zdarzenia niepożądane;</p>
<p>Falanga 1999</p> <p>Źródło finansowania: Hoechst Marion Roussel</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;</p> <p>Opis metody randomizacji: Nie;</p> <p>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A;</p> <p>Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie;</p> <p>Skala Jadad: 4/5 pkt;</p> <p>Wieloośrodkowe, 12 ośrodków z USA;</p> <p>Analiza: mITT;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie lub do wyleczenia owrzodzenia;</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority;</p>	<p>- pentoksyfilina (PXF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;</p> <p>vs</p> <p>- placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;</p> <p>Kompresjoterapia – bandaż elastyczny. Leczenie miejscowe – opatrunek impregnowany cynkiem.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>wiek od 18 r.ż. do 90 r.ż.;</p> <p>pacjenci z ≥ 1 owrzodzeniem, o średnicy $> 1 \text{ cm}$;</p> <p>owrzodzenia będące następstwem choroby żylną (w przebiegu, której stwierdza się przebarwienia skóry w otoczeniu;</p> <p>owrzodzenia, lipodermatosklerozę, żyłki w przyśrodkowej lokalizacji), potwierdzonej obecnością refluku żylnego;</p> <p>czas trwania owrzodzeń od 2 do 24 miesięcy,</p> <p>brak niewydolności tętniczej kończyn dolnych (wskaźnik ciśnienia skurczowego kostka/ramię $> 0,5$);</p> <p>zachowana zdolność poruszania się;</p> <p>masa ciała w zakresie 90-150% wagi idealnej wg kryteriów Metropolitan Life Tables 1983;</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>uczulenie na metyloksantyny;</p> <p>sympatektomia lędźwiowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>podwyższony o $\geq 10\%$ poziom HbA1c;</p> <p>owrzodzenia o innej etiologii – owrzodzenia niedokrwienne lub powstałe z</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <p>czas do całkowitego wygojenia wszystkich owrzodzeń, w tym owrzodzenia referencyjnego;</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem,</p> <p>zdarzenia niepożądane;</p>

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

			powodu cukrzycy; owrzodzenia z odłoniętymi ścięgnami lub kośćmi; zainfekowane owrzodzenia wymagające ciągłej systemowej antybiotykoterapii; niestosowanie się do zaleceń lekarskich w wywiadzie; ciąża; Liczebność populacji: N = 86 n = 41 (PXF) n = 45 (PLC)	
Schurmann 1986 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, pojedyncze zaślepienie; Skala Jadad: 2/5 pkt; 1 ośrodek w Niemczech; Analiza: ITT; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- pentoksyfilina (PXF) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym; vs - placebo (PLC) w połączeniu z kompresjoterapią i leczeniem miejscowym;	Kryteria włączenia: owrzodzenia podudzi Kryteria wykluczenia: brak danych Liczebność populacji (ITT/PP): N = 24/24 n = 12/12 (PXF) n = 12/12 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmniejszenie średnicy owrzodzenia; Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana powierzchni owrzodzenia; subiektywna ocena objawów choroby (ból i uczucie ciężkości nóg);
Weitgasser 1982 Źródło finansowania: brak danych	Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; Opis metody randomizacji: Nie; Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): II A; Zaślepienie: Tak, podwójne zaślepienie; Skala Jadad: 4/5 pkt; 1 ośrodek w Austrii; Analiza: PP; Opis utraty chorych z badania: Tak; Okres leczenia: 6-8 tygodni; Hipoteza badawcza: superiority;	- pentoksyfilina (PXF) w połączeniu z leczeniem miejscowym; vs - placebo (PLC) w połączeniu z leczeniem miejscowym;	Kryteria włączenia: owrzodzenia żyłne kończyn dolnych, odporne na leczenie, tj. owrzodzenia obecne do kilku lat lub owrzodzenia nawracające; owrzodzenia żyłne o etiologii żyłnej lub pozakrzepowej; Kryteria wykluczenia: brak danych; Liczebność populacji (ITT/PP): N = 60/59 n = 30/30 (PXF) n = 30/29 (PLC)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: brak danych; Drugorzędowe punkty końcowe: odpowiedź na leczenie; zdarzenia niepożądane; ciśnienie krwi;

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło:

- 12 badań RCT (14 publikacjach) dla populacji z PNŻ oraz
- 12 badań RCT (21 publikacji) dla populacji z OŻ.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów.

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia **bez względu na ocenę** uzyskaną w skali Jadad.

Ograniczenia dotyczące włączonych badań przedstawione przez wnioskodawcę:

- W większości zakwalifikowanych prac nie opisywano kryteriów diagnostycznych dotyczących rozpoznawania PNŻ. Z tego względu należy mieć świadomość, iż zakwalifikowane prace mogą cechować się **heterogenicznością w zakresie wyjściowej charakterystyki populacji**, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki w poszczególnych pracach.
- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla MPFF, jak i komparatorów, zarówno w populacji PNŻ, jak i OZ to próby kliniczne o stosunkowo **krótkim horyzoncie czasowym** (nie pozwalają na ocenę np. nawrotów czy progresji choroby do stadiów bardziej zaawansowanych), dlatego też sformułowane na ich podstawie wnioski mogą być mniej wiarygodne.

Wnioskodawca wskazał także jako ograniczenie fakt, iż w trakcie opracowania analizy klinicznej natrafiono **na trudności w pozyskaniu pełnych tekstów** dla badań klinicznych dotyczących MPFF, jak i komparatorów (np. Arenas 1988, Chassignolle 1987, Zuccarelli 2004) – wysokie ryzyko *publication bias*. W przypadku braku pełnego tekstu charakterystykę badań oraz wyniki opisywano na podstawie dostępnych opracowań wtórnych opracowanych przez Cochrane Collaboration, niemniej nie można przy tym wykluczyć pominięcia istotnych danych.

3.3.1.4.1. Przewlekła niewydolność żylna

Większość badań włączonych do analizy pośredniej zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne. Wyjątek stanowiły trzy badania będące jednośrodkowymi próbami klinicznymi (Danielsson 2002, Planchon 1990, Prerovsky 1972) oraz trzy badania (Chassignolle 1987, Laurent 1988, Tsouderos 1989), w których nie podano informacji na ten temat liczby ośrodków biorących udział w badaniu.

Uwaga Agencji:

Zdaniem Agencji stanowi to duże ograniczenie analizy, z uwagi na fakt, iż zakwalifikowano do analizy PNŻ 12 badań klinicznych.

Wszystkie zakwalifikowane do analizy badania zaprojektowano w układzie grup równoległych, niemniej wyjątek pod tym względem stanowiło jedno badanie (Prerovsky 1972), w którym zastosowano układ krzyżowy (*cross-over trial*).

We wszystkich pracach zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. W czterech pracach (Gilly 1994, Balmer 1980, McLennan 1994, Unkauf 1996) metoda zaślepienia była prawidłowa (stosowano PLC identyczne z interwencją), natomiast pozostałe badania nie zawierały opisu metody zaślepienia.

Uwaga Agencji:

Z 6 badań porównujących MPFF vs PLC tylko jedno badanie (Gilly 1994) miało opisaną metodę zaślepienia. Trzy pozostałe badania dotyczą porównania HER vs PLC (Balmer 1980, McLennan 1994, Unkauf 1996).

Zdaniem wnioskodawcy jakość metodologiczna większości prac wahała się od średniej (3/5 pkt) do dobrej (4/5 pkt) w skali Jadad. Wyjątek stanowiły cztery prace (Chassignolle 1987, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Tsouderos 1989), których wiarygodność metodologiczną oceniono jako niską (2/5 pkt). Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Uwaga Agencji:

Wśród 12 badań włączonych do analizy tylko dwa badania (Gilly 1994, McLennan 1994) oceniono na (4/5 pkt) w skali Jadad.

Liczebność badań wahała się od 40 pacjentów (Balmer 1980, Chassignolle 1987, Tsouderos 1989) do 596 pacjentów (Pulvertaft 1983).

Uwaga Agencji:

Tylko w jednym badaniu (Pulvertaft 1983) populacja przekraczała 200 osób, jedyną pozostałych to małe badania, których populacja nie była większa niż 200 osób.

Okres interwencji w zakwalifikowanych pracach wynosił od 4 tygodni (Balmer 1980, Pulvertaft 1983) do 26 tygodni (MacLennan 1994). W przypadku badań o dłuższym okresie interwencji w dwóch z nich (MacLennan 1994, Unkauf 1996) przedstawiono także wyniki analizy, w krótszych okresach częstokowych, w tym m.in. po 4 i 8 tyg. Większość badań ukierunkowana była na detekcję różnic pomiędzy MPFF lub HER a PLC (*superiority*). W jednej pracy (Chassignolle 1987) nie podano informacji na ten temat.

W większości prac estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z zaplanowanym protokołem (**PP**). Tylko w jednej pracy (Unkauf 1996) analizy skuteczności dokonano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (**MITT**), w której uwzględniono pacjentów którzy stosowali leczenie przez ≥ 4 tyg. oraz w przypadku których naruszenie protokołu nie miało wpływu na ocenę punktów końcowych, natomiast analizy bezpieczeństwa dokonano zgodnie z intencją leczenia (ITT). W trzech pracach (Balmer 1980, Chassignolle 1987, Prerovsky 1972) nie podano informacji na temat analizy wyników lub opis był niejasny.

- **Populacja**

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą niewydolnością żylną. Średnia wieku w zakwalifikowanych badaniach wynosiła od 32 lat (Chassignolle 1987) do 74 lat (MacLennan 1994). W większości prac nie podawano informacji na temat stopnia zaawansowania choroby, ani czasu jej trwania.

- **Interwencja**

W badaniach dotyczących MPFF stosowano doustnie dobową dawkę 900/100 mg, podawaną w postaci 2 tabletek (450/50 mg), a w przypadku HER dawkę 900–1200 mg, podawaną w różnym schemacie dawkowania w zależności od badania. Tylko w jednej pracy (Chassignolle 1987) nie podano szczegółów dotyczących schematu dawkowania MPFF.

- **Komparatory**

Wspólną grupę referencyjną dla MPFF (900/100) i HER (900–1200) stanowiło PLC.

- **Punkty końcowe**

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano uwzględnienie punktów końcowych opisujących ustąpienie lub złagodzenie objawów choroby, ogólną ocenę leczenia, jakość życia, oraz profil bezpieczeństwa. Natomiast w kolejnym etapie dokonano oceny zgodności definicji w zakresie ww. punktów końcowych, sposób prezentacji wyników (kompletność danych, miary efektu terapeutycznego) oraz dostępności danych w okresie 4 (+/-1) i 8 (+/-1) tygodni.

Wspomniana analiza wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie następujących punktów końcowych:

- obwodu kostki (w okresie interwencji 4 tyg.),
- obwodu łydki (w okresie interwencji 4 tyg.)

Dla większości ocenianych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z uwagi na różnice w definicjach punktów końcowych, różnice w sposobie raportowania danych (np. w badaniach dla MPFF wyniki raportowano w odniesieniu do liczby pacjentów a w przypadku HER oraz w odniesieniu do liczby nóg), niekompletności danych (np. brak miar rozrzutu), a także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wyjściowej ocenie analizowanych punktów końcowych.

- **Podsumowanie**

Zdaniem wnioskodawcy włączone do analizy klinicznej badania wydają się być zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów dawkowania. Uwzględniono w nich nieliczne, jednakowo zidentyfikowane punkty końcowe (obwód kostki i obwód łydki). Pewne różnice pomiędzy badaniami zaobserwowano w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji, tj. liczebności, wieku, płci oraz obecności żylaków.

Wydaje się jednak, że wspomniane różnice nie będą miały istotnego wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne. W związku z tym zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego MPFF z

HER, a uzyskane wyniki zostaną zaprezentowane w świetle istniejących ograniczeń. Ponadto wyniki ilościowego porównania pośredniego zostaną uzupełnione analizą jakościową w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Uwaga Agencji:

Zdaniem Agencji wymienione poniżej ograniczenia analizowanych badań sprawiają, iż nie można zgodzić się ze stwierdzeniem, że badania te są zgodne pod względem metodyki. Powyżej wskazano, że badania te są w większości niskiej lub średniej jakości, obejmują niewielką populację pacjentów i mają bardzo różne określone punkty końcowe, co w efekcie praktycznie uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego. Stwierdzane w badaniach różnice np. w odsetku mężczyzn biorących udział w poszczególnych badaniach, zakresie wiekowym badanych populacji a co najważniejsze bardzo częsty w poszczególnych badaniach brak informacji dotyczących wymienionych danych wskazują na różnice w metodycie badań.

3.3.1.4.2. Owrzodzenia żyłne

Większość badań włączonych do analizy pośredniej zaprojektowano, jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Wyjątek stanowiły dwa badania będące jednośrodkowymi, równoległymi próbami klinicznymi (Schurmann 1986, Weitgasser 1983) oraz jedno badanie (Arenas 1988), w którym nie podano informacji na ten temat liczby ośrodków biorących udział w badaniu. Badanie Dale 1999 stanowiło część wieloczynnikowego badania Prescott 1998, w którym analizowano 3 subpopulacje pacjentów z owrzodzeniami, tj. Gr. 1 pacjenci wyłącznie z owrzodzeniami pochodzenia żylnego (Dale 1999), Gr. 2 pacjenci z owrzodzeniami o mieszanej etiologii, tj. takimi, które były następstwem reumatoidalnego zapalenia stawów lub nie potwierdzono etiologii żyłnej metodą Dopplera oraz Gr.3 pacjenci z owrzodzeniami pochodzenia tętniczego lub owrzodzeniami których przyczyną jest cukrzyca. Kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej spełniła jedynie podgrupa pacjentów opisana w badaniu Dale 1999.

W większości zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Wyjątek stanowiły cztery badania, dwa z nich to badania otwartej próby (Gliński 1999, Saveljev 2002), jedno to badanie z pojedynczym zaślepieniem (Schurmann 1986), a w jednym nie podano informacji na temat zaślepienia (Roztocil 2003).

Uwaga Agencji:

Na 12 badań podwójne zaślepienie wskazano w sześciu badaniach.

Jakość metodologiczna większości prac wahała się od średniej (3/5 pkt) do wysokiej (5/5 pkt) w skali Jadad. Wyjątek stanowiły cztery prace (Gliński 1999, Roztocil 2003, Saveljev 2002, Schurmann 1986), których wiarygodność metodologiczną oceniono jako niską (2/5 pkt) lub bardzo niską (1/5 pkt). Przyczyną obniżenia punktacji były najczęściej brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Uwaga Agencji:

W grupie 12 analizowanych badań, badania porównujące MPFF vs PLC charakteryzują się zdecydowanie niższą jakością niż badania porównujące PXF vs PLC. Na 5 badań porównujące MPFF vs PLC tylko jedno uzyskało (4/5 pkt) w skali Jadad, jedno (3/5 pkt) w skali Jadad, dwa badani uzyskały (2/5 pkt) w skali Jadad a jedno (1/5 pkt) w skali Jadad.

Większość prac została przeprowadzona na łącznej liczbie ≥ 50 pacjentów. Jedynie dwie prace (Schurmann 1986, Arenas 1988) cechowały się stosunkowo niską liczebnością wynoszącą odpowiednio 24 i 30 pacjentów.

Uwaga Agencji:

Dodać należy, że badania te należą do stosunkowo małych badań, w największym (Zuccarelli 2004) brało udział 202 pacjentów. Inne badania to badania, w których udział wzięło nie więcej niż poniżej 200 osób.

W trzech pracach (Guilhou 1997, Schurmann 1986, Weitgasser 1983) okres interwencji wynosił **8 tyg.**, natomiast w pozostałych pracach wynosił **24 tyg.** W przypadku badań o dłuższym okresie interwencji w czterech z nich (Gliński 1999, Roztocil 2003, Colgan 1990, Falanga 1999,) przedstawiono także wyniki analizy, w krótszych okresach cząstkowych, w tym m.in. po 8 tyg.

Większość badań ukierunkowana była na detekcję różnic pomiędzy MPFF lub PXF a PLC/BLF (**superiority**). W trzech pracach (Arenas 1988, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004) nie podano informacji na ten temat.

W większości prac estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT). W przypadku trzech badań (Arenas 1988, Belcaro 2002, Weitgasser 1983) uwzględniano jedynie pacjentów,

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

którzy zakończyli leczenie zgodnie z protokołem (PP). W trzech kolejnych badaniach analizy dokonano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy:

- o otrzymali co najmniej 1 dawkę oraz dostępne były wyniki z okresu leczenia (Guilhou 1997),
- o odbyli co najmniej 1 wizytę, w trakcie której dokonano oceny klinicznej (Roztocil 2003, Falanga 1999).

W przypadku jednego badania (Saveljev 2002) nie uzyskano informacji na temat sposobu analizy wyników.

- **Populacja**

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z owrzodzeniami spowodowanymi chorobą żylną. W większości badań średnia wieku wynosiła od 57 lat (Weitgasser 1983) do 71 lat (Guilhou 1997, Colgan 1990, Dale 1999). W jednej pracy (Arenas 1988) nie podano informacji nt. wieku pacjentów.

- **Interwencja**

W badaniach dotyczących MPFF stosowano doustnie dobową dawkę 900/100 mg, podawaną w postaci 2 tabletek (450/50 mg), a w przypadku PXF dawkę 1200 mg, podawaną w postaci 3 tabletek (400 mg). Tylko w jednej pracy (Schurmann 1986) nie podano szczegółów dotyczących schematu dawkowania PXF.

- **Komparatory**

Wspólną grupę referencyjną dla MPFF (900/100) oraz PXF (1200) stanowiło PLC lub brak doustnego leczenia flebotropowego (BLF).

- **Punkty końcowe**

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności oceniano uwzględnienie punktów końcowych opisujących: całkowite wyleczenie owrzodzenia, objawy towarzyszące chorobie, częstość hospitalizacji, jakość życia, ogólną ocenę leczenia oraz profil bezpieczeństwa. Natomiast w kolejnym etapie dokonano oceny zgodności definicji w zakresie ww. punktów końcowych, sposobu prezentacji wyników (kompletność danych, miary efektu terapeutycznego) oraz dostępności danych w okresie 8 (+/-1) i 24 (+/-1) tygodni.

Wspomniana analiza wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie następujących punktów końcowych:

- o liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem (w okresie interwencji 8 i 24 tyg.),
- o zdarzenia niepożądane ogółem (w okresie interwencji 24 tyg.).

- **Podsumowanie**

Wnioskodawca konkluduje, iż włączone do analizy klinicznej badania wydają się być zgodne pod względem metodyki i zastosowanych schematów dawkowania. Uwzględniono w nich jednakowo zdefiniowane punkty końcowe (liczba pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem, zdarzenia niepożądane ogółem).

Nieznaczące różnice pomiędzy badaniami zaobserwowano w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji, tj. jej liczebności, wieku, średniego czasu trwania choroby oraz obecności chorób współtowarzyszących. Wydaje się jednak, że wspomniane różnice nie będą miały istotnego wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne.

W związku z tym została podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego MPFF a PXF, a uzyskanie wyniki zaprezentowano w świetle istniejących ograniczeń.

Uwaga Agencji:

Wydaje się, iż wymienione ograniczenia: bardzo duża różnica w jakości omawianych badań (od 1 do 5 punktów w skali Jadad), wielkości populacji biorących udział w badaniach oraz fakt iż tylko dla 1 punktu końcowego w zakresie skuteczności możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego obok innych (np. różny odsetek mężczyzn biorących udział w poszczególnych badaniach, różny zakres wiekowy badanych populacji, różna liczba pacjentów w grupach badanej i PLC) oraz bardzo częsty brak informacji dotyczących wymienionych danych w poszczególnych badaniach mogą wskazywać na brak zgodności badań pod względem metodyki.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie

Synteza jakościowa i ilościowa w AK wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki włączonych do analizy badań zaprezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej.

Wyniki porównania MPFF z komparatorami w przypadku **punktów końcowych dychotomicznych** przedstawiano w postaci **parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH)**.

W przypadku, gdy różnica była **istotna statystycznie**, podawano **wartość NNT (Number Needed to Treat) lub NNH (Number Needed to Harm)**, a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka).

Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą **wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD)**, a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych.

Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów WMD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości p , o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t -Studenta (np. ANOVA). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy.

Porównanie pośrednie

W ramach porównania pośredniego metodą Buchera każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając parametr WMD (punkty końcowe ciągłe) lub OR (punkty końcowe dychotomiczne) wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość parametru dla porównania między MPFF a komparatorami.

Jako wynik porównania pośredniego podano WMD lub OR dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$).

Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

3.3.2.1. Populacja z przewlekłą niewydolnością żylną

3.3.2.1.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF

- **Obiektywna ocena objawów choroby**

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Dane na temat obiektywnej oceny objawów choroby (obrzęków) wyrażone za pomocą zmiany obwodu lub objętości kończyny dolnej raportowano w pięciu badaniach (Gilly 1994, Danielsson 2002, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989).

Wyniki analizy statystycznej wykazały **istotną statystycznie przewagę MPFF** nad PLC/BLF w odniesieniu **do zmiany obwodu łydki** oraz **zmiany obwodu kostki** zarówno w 4- jak i 8-tygodniowym okresie interwencji.

Nie stwierdzono, natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany objętości stopy.

Tabela 12. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu/objętości kończyny dolnej (dane ciągle)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	MPFF vs PLC/BLF	p/TH*	G
	[tyg.]	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana obwodu łydki [mm]						
Gilly 1994	4	-3,80 (4,36)	-1,50 (4,30)	-2,30 [-3,69; -0,91]	0,005	W
	8	-5,70 (6,10)	-0,90 (5,16)	-4,80 [-6,61; -2,99]	0,001	W
Zmiana obwodu kostki [mm]						
Gilly 1994	4	-4,60 (5,23)	-1,00 (3,44)	-3,60 [-5,01; -2,19]	<0,001	W
	8	-7,10 (6,97)	-1,20 (4,30)	-5,90 [-7,75; -4,05]	<0,001	W
Obwód kostki [cm]						
Tsouderos 1989	4	24,09 (2,19)**	24,82 (1,39)**	-0,73 [-1,87; -0,41]	<0,001	W
	8	23,91 (2,06)**	24,81 (1,37)**	-0,90 [-1,98; 0,18]	<0,001	W
Zmiana objętości stopy [ml]						
Danielsson 2002	8,5	11,90 (43,40)	4,40 (29,20)	7,50 [-7,25; 22,25]	NS	Ś
Zmiana objętości stopy (znormalizowany do obj. stopy [ml/100 ml])						
Danielsson 2002	8,5	0,02 (0,34)	0,12 (0,33)	-0,10 [-0,23; 0,03]	NS	Ś

*wartość p raportowana przez autorów badania

**wartość końcowa

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

W dwóch pracach (Laurent 1988, Planchon 1990) wyniki prezentowano w podziale na prawą i lewą kończynę, jednakże ze względu na sposób prezentacji wyników w większości przypadków analiza statystyczna nie była możliwa.

Tabela 13. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu prawej i lewej kończyny dolnej (dane ciągle)

Badanie	Rodzaj niewydolności krążenia	OI	MPFF	PLC/BLF	MPFF vs PLC/BLF	p/TH*	G
		[tyg.]	Średnia (SD)	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana obwodu prawej kostki [mm]							
Laurent 1988	organiczna	4	-4,60 (bd)	-1,30 (bd)	-3,30	bd	Ś
		8	-6,80 (bd)	-2,00 (bd)	-4,80	bd	Ś
Zmiana obwodu lewej kostki [mm]							
Laurent 1988	organiczna	4	-5,00 (bd)	-2,10 (bd)	-2,90	bd	Ś
		8	-6,50 (bd)	-1,50 (bd)	-5,00	bd	Ś
Zmiana obwodu prawej kostki [mm]							
Laurent 1988	czynnościowa	4	-3,70 (bd)	0,30 (bd)	-4,00	bd	Ś
		8	-6,70 (bd)	0,20 (bd)	-6,90	bd	Ś
Zmiana obwodu lewej kostki [mm]							
Laurent 1988	czynnościowa	4	-3,70 (bd)	-0,40 (bd)	-3,30	bd	Ś
		8	-6,10 (bd)	-0,70 (bd)	-5,40	bd	Ś
Obwód prawej kostki [cm]							
Planchon 1990	organiczna / czynnościowa	4	23,14 (3,19)**	25,53 (3,12)**	-0,39 [-1,65; 0,87]	bd	Ś
		8	22,91 (3,05)**	23,48 (3,12)**	-0,57 [-1,80; 0,66]	bd	Ś
Obwód lewej kostki [cm]							
Planchon	organiczna /	4 tyg.	22,83 (2,22)**	23,43 (3,22)**	-0,60 [-1,71; 0,51]	bd	Ś

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

1990	czynnościowa	8 tyg.	22,64 (2,17)**	23,43 (3,15)**	-0,79 [-1,88; 0,30]	bd	Ś
------	--------------	--------	----------------	----------------	---------------------	----	---

*wartość p raportowana przez autorów badania

**wartość końcowa

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Uwagi Agencji:

Należy mieć na uwadze, że podano wyniki w 4- jak i 8-tygodniowym okresie obserwacji, nie ma danych dla dłuższego okresu obserwacji. Wnioskodawca zakłada ponad 30-dniowy okres stosowania produktu leczniczego Diohespan, w przypadku analizy wpływu na budżet przyjęto założenie o 5-miesięcznym okresie stosowania leku.

Wyniki analizy statystycznej wykazały istotną statystycznie przewagę MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do zmiany obwodu łydki oraz zmiany obwodu kostki, jednak tylko w 2 z 5 dostępnych dla tego punktu końcowego badań (Gilly 1994, Tsouderos 1989).

- Subiektywna ocena objawów choroby**

Dane na temat subiektywnej oceny objawów choroby (uczucia ciężkich nóg, obrzęku, nocnych kurczy, bólu, itd.) raportowano w pięciu badaniach (Gilly 1994, Danielsson 2002, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989).

Wyniki analizy statystycznej wykazały, że stosowanie MPFF zamiast PLC/BLF w sposób **istotny statystycznie** przyczynia się do wzrostu odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia lub złagodzenia uczucia ciężkich nóg (OR = 4,20 [1,95; 9,03]), obrzęku kończyn dolnych (OR = 3,24 [1,41; 7,43]), bólu (OR = 2,79 [1,26; 6,18]) oraz dyskomfortu funkcjonalnego (OR = 3,69 [1,81; 7,52]) w 8-tygodniowym okresie interwencji.

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających ustąpienia lub złagodzenia nocnych kurczów, parestezji, uczucia gorąca, zaczerwienienia/zasinienia oraz ogólnej poprawy objawów choroby.

Tabela 14. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Ustąpienie lub złagodzenie uczucia ciężkości nóg							
Tsouderos 1989	4	11/17 (65)	7/17 (41)	2,62 [0,65; 10,48]	0,24 [-0,09; 0,56]	NS	W
Planchon 1990	8	42/52 (81)	25/52 (48)	4,54 [1,88; 10,92]	NNT = 4 [3; 7]	bd	W
Tsouderos 1989	8	14/17 (82)	10/17 (59)	3,27 [0,67; 15,82]	0,24 [-0,06; 0,53]	<0,01	W
Metaanaliza	8	56/69 (81)	35/69 (51)	4,20 [1,95; 9,03]	NNT = 4 [3; 7]	0,72	W
Ustąpienie lub złagodzenie obrzęku kończyn dolnych							
Planchon 1990	8	39/52 (75)	25/52 (48)	3,24 [1,41; 7,43]	NNT = 4 [3; 12]	bd	W
Ustąpienie lub złagodzenie nocnych kurczów							
Planchon 1990	8	20/52 (38)	13/52 (25)	1,88 [0,81; 4,34]	0,13 [-0,04; 0,31]	bd	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie parestezji							
Planchon 1990	8	23/52 (44)	15/52 (29)	1,96 [0,87; 4,41]	0,15 [-0,03; 0,34]	bd	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie uczucia gorąca							
Tsouderos 1989	4	4/5 (80)	4/11 (36)	7,00 [0,57; 86,32]	0,44 [-0,02; 0,89]	<0,01	W
Planchon 1990	8	29/52 (56)	22/52 (42)	1,72 [0,79; 3,74]	0,13 [-0,06; 0,33]	bd	Ś
Tsouderos 1989	8	3/5 (60)	5/11 (45)	1,80 [0,21; 15,41]	0,15 [-0,38; 0,67]	<0,01	W
Metaanaliza	8	32/57 (56)	27/63 (43)	1,73 [0,83; 3,59]	0,14 [-0,04; 0,31]	0,97	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie zaczerwienienia/zasinienia							
Planchon 1990	8	23/52 (44)	15/52 (29)	1,96 [0,87; 4,41]	0,15 [-0,03; 0,34]	bd	Ś
Ustąpienie lub złagodzenie bólu							
Planchon 1990	8	34/52 (75)	34/52 (75)	2,79 [1,26; 6,18]	NNT = 4 [3; 16]	bd	W
Ustąpienie lub złagodzenie dyskomfortu funkcjonalnego							
Tsouderos 1989	4	12/18 (67)	4/17 (24)	6,50 [1,47; 28,80]	NNT = 3 [2; 8]	<0,05	W
Planchon 1990	8	37/52 (71)	24/52 (46)	2,88 [1,28; 6,47]	NNT = 4 [3; 15]	bd	W
Tsouderos 1989	8	15/18 (83)	6/17 (35)	9,17 [1,87; 44,92]	NNT = 3 [2; 6]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52/70 (74)	30/69 (43)	3,69 [1,81; 7,52]	NNT = 4 [3; 7]	0,20	W
Złagodzenie zmęczenia							

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tsouderos 1989	4	10/16 (63)	3/15 (20)	6,67 [1,32; 33,69]	NNT = 3 [2; 9]	<0,01	W
Tsouderos 1989	8	13/16 (81)	8/15 (53)	3,79 [0,75; 19,04]	0,28 [-0,04; 0,60]	NS	W
Poprawa objawów choroby (ocena ogólna)							
Danielsson 2002	8	21/48 (44)	16/49 (33)	1,60 [0,70; 3,66]	0,11 [-0,08; 0,30]	NS	W

*wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do subiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą ich nasilenia wskazują na **istotną statystycznie przewagę** MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do: uczucia ciężkich nóg (WMD = -0,65 [-0,85; -0,45]), bólu (WMD = -0,30 [-0,50; -0,10]), dyskomfortu funkcjonalnego (WMD = -0,70 [-0,90; -0,50]), nocnych kurczy (MD = -0,40 [-0,68; -0,12]), uczucia opuchnięcia (WMD = -0,80 [-1,00; -0,60]), zaczernienia/zasinienia (WMD = -0,25 [-0,45; -0,05]) oraz uczucia gorąca (MD = -0,40 [-0,68; -0,12]) w 8-tygodniowym okresie interwencji.

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do parestezji.

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane ciągłe)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF		PLC/BLF		RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
		n/N (%)	Średnia (SD)	n/N (%)	Średnia (SD)			
Dyskomfort funkcjonalny [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,90(0,87)	74	1,40(0,86)	-0,50 [-0,78; -0,22]	<0,001	W
Planchon 1990	4	52	0,90(0,72)	52	1,50(0,72)	-0,60 [-0,88; -0,32]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,55 [-0,75; -0,35]	0,62	W
Gilly 1994	8	76	0,50(0,87)	74	1,20(0,86)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52	0,60(0,72)	52	1,30(0,72)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,70 [-0,90; -0,50]	1,00	W
Uczucie ciężkości [pkt]								
Gilly 1994	4	76	1,00(0,87)	74	1,40(0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	<0,001	W
Planchon 1990	4	52	1,00 (0,72)	52	1,40(0,72)	-0,40 [-0,68; -0,12]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,40 [-0,60; -0,20]	1,00	W
Gilly 1994	8	76	0,70 (0,87)	74	1,30(0,86)	-0,60 [-0,88; -0,32]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52	0,70 (0,72)	52	1,40(0,72)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,65 [-0,85; -0,45]	0,62	W
Ból [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,80 (0,87)	74	0,90(0,86)	-0,10 [-0,38; 0,18]	NS	W
Planchon 1990	4	52	0,80 (0,72)	52	1,00(0,72)	-0,20 [-0,48; 0,08]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,15 [-0,35; 0,05]	0,62	S
Gilly 1994	8	76	0,60 (0,87)	74	0,90(0,86)	-0,30 [-0,58; -0,02]	0,027	W
Planchon 1990	8	52	0,60 (0,72)	52	0,90(0,72)	-0,30 [-0,58; -0,02]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,30 [-0,50; -0,10]	1,00	W
Nocne kurcze [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,40(0,87)	74	0,80(0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,007	W
Gilly 1994	8	76	0,30(0,87)	74	0,70(0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,002	W
Parestezje [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,50(0,87)	74	0,60(0,86)	-0,10 [-0,38; 0,18]	NS	W
Gilly 1994	8	76	0,40(0,87)	74	0,50(0,86)	-0,10 [-0,38; 0,18]	NS	W
Uczucie opuchnięcia [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,90(0,87)	74	1,50(0,86)	-0,60 [-0,88; -0,32]	<0,001	W
Planchon 1990	4	52	0,90(0,72)	52	1,60(0,72)	-0,70 [-0,98; -0,42]	<0,001	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,65 [-0,85; -0,45]	0,62	W
Gilly 1994	8	76	0,50(0,87)	74	1,30(0,86)	-0,80 [-1,08; -0,52]	<0,001	W
Planchon 1990	8	52	0,60(0,72)	52	1,40(0,72)	-0,80 [-1,08; -0,52]	<0,001	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,80 [-1,00; -0,60]	1,00	W
Zaczernienie, zasinienie [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,60(0,87)	74	0,80(0,86)	-0,20 [-0,48; 0,08]	NS	W
Planchon 1990	4	52	0,60(0,72)	52	0,90(0,72)	-0,30 [-0,58; -0,02]	<0,01	W
Metaanaliza	4	128	x	126	x	-0,25 [-0,45; -0,05]	0,62	W
Gilly 1994	8	76	0,40(0,87)	74	0,70(0,86)	-0,30 [-0,58; -0,02]	NS	W
Planchon 1990	8	52	0,50(0,72)	52	0,70(0,72)	-0,20 [-0,48; 0,08]	<0,01	W
Metaanaliza	8	128	x	126	x	-0,25 [-0,45; -0,05]	0,62	W
Uczucie gorąca [pkt]								
Gilly 1994	4	76	0,60(0,87)	74	0,80(0,86)	-0,20 [-0,48; 0,08]	NS	W
Gilly 1994	8	76	0,30(0,87)	74	0,70(0,86)	-0,40 [-0,68; -0,12]	0,006	W

*wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby z uwzględnieniem rodzaju niewydolności krążenia (dane ciągłe)

Badanie	Rodzaj niewydolności krążenia	OI	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH*	G
		[tyg.]	N	Srednia (SD)	N	Srednia (SD)	MD [95%CI]		
Poprawa objawów choroby (ocena ogólna) [%]									
Laurent 1988	organiczna	4	38	-48	40	-31	-17	bd	Ś
		8	38	-66	40	-38	-28	bd	Ś
Laurent 1988	czynnościowa	4	56	-49	52	-19	-30	bd	Ś
		8	56	-71	52	-36	-35	bd	Ś

* wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Uwagi Agencji:

Dane na temat subiektywnej oceny objawów choroby (uczucia ciężkich nóg, obrzęku, nocnych kurczy, bólu, itd.) raportowano w pięciu badaniach, jednak wnioskodawca nie przedstawił wyników badania Danielsson 2002 prawdopodobnie z uwagi na ogólny charakter opisu dotyczącego subiektywnej oceny leczenia.

Ograniczeniem wyników analizy dla tego punktu końcowego jest fakt, iż wyniki istotne statystycznie wskazujące na przewagę diosminy pochodzą z 3 badań o niewielkiej liczbie uczestników, odpowiednio Tsouderos 1989 - interwencja 20 osób, Planchon 1990 - interwencja 55 osób, Gilly 1994 - interwencja 80 osób. Dodatkowo badanie Tsouderos 1989 należy do badań ocenionych na 2/5 punktów w skali Jadad.

• Zespół troficzny

Dane na temat zespołu troficznego (np. przebarwienia, zanik owłosienia, martwica, zanik mięśniowy) raportowano w trzech pracach (Gilly 1994, Laurent 1988, Planchon 1990). Wyniki analizy statystycznej wykazały **istotną statystycznie przewagę** MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających ustąpienia lub złagodzenia objawów zespołu troficznego (OR = 23,59 [7,94; 70,13]).

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów zespołu troficznego (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH**	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Ustąpienie lub złagodzenie objawów zespołu troficznego							
Gilly 1994	8	14/16 (88)	4/19 (21)	26,25 [4,14; 166,45]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
Laurent 1988*	8	14/16 (88)	4/19 (21)	26,25 [4,14; 166,45]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
Planchon 1990	8	10/12 (83)	3/14 (21)	18,33 [2,52; 133,26]	NNT = 2 [2; 4]	<0,01	W
Metaanaliza	8	38/44 (86)	11/52 (21)	23,59 [7,94; 70,13]	NNT = 2 [2; 2]	0,96	W

**wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

*Pacjenci z organiczną niewydolnością krążenia

Uwagi Agencji:

Na uwagę zasługuje bardzo mała liczebność populacji poddanej interwencji oraz nieprecyzyjna definicja dotycząca tego punktu końcowego.

Zgodnie z definicją wskazaną przez wnioskodawcę jako zespół troficzny opisano kilka objawów o znacznym zróżnicowaniu i znaczeniu klinicznym, od przebarwień do zaników mięśniowych. Przy ocenie tego punktu końcowego brano pod uwagę pacjentów doświadczających ustąpienia lub złagodzenia objawów zespołu troficznego. Nie jest jasne, co dokładnie oceniano w tym punkcie końcowym.

Wątpliwości budzi w tym zakresie także analiza badania Laurent 1988. Wnioskodawca podaje, że w analizie omawianego punktu końcowego wzięto pod uwagę „pacjentów z niewydolnością krążenia”. Zdaniem analityka ważne jest, iż w publikacji podano, że analizowano przewlekłą niewydolność krążenia żylnego w podziale na 2 grupy pacjentów:

- funkcjonal venous insufficiency – w grupie pacjentów z objawami klinicznymi, ale bez widocznych zmian w naczyniach żylnych.
- chronic organic venous insufficiency - w grupie, w której pacjenci mieli widoczne zmiany w postaci żylaków (28 osób) i zmian w przebiegu zespołu pozakrzepowego (12 osób) – łącznie 40 osób. Wśród nich 16 osób miało zmiany określone, jako „ trophic disorders”, bez podania szczegółowych informacji na temat charakteru zmian. Wszystkich uczestników badania ze zmianami troficznymi sklasyfikowano w 3 kategoriach: zgłoszono ustąpienie objawów (3 osoby), poprawa objawów (11

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

osób) oraz brak zmian (2 osoby). Stąd w analizie wnioskodawcy 14/16 osób, u których w badaniu Laurent 1988 odnotowano ustąpienie lub złagodzenie objawów zespołu troficznego.

Dokładniejsze dane na temat tego punktu końcowego nie są dostępne w publikacjach.

- **Ogólna ocena leczenia**

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w czterech badaniach (Danielsson 2002, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989).

Wg opinii lekarzy w trakcie 8-tygodniowego okresu interwencji dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia zmiennie statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych MPFF niż stosujących PLC/BLF (OR = 6,16 [3,69; 10,28]).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia wg pacjenta.

Tabela 18. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia PNŻ (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra (przydatna) lub bardzo dobra)							
Laurent 1988	8	81/94 (86)	45/99 (45)	7,48 [3,69; 15,16]	NNT = 3 [2; 4]	bd	W
Planchon 1990	8	44/52 (85)	24/52 (46)	6,42 [2,53; 16,26]	NNT = 3 [2; 5]	bd	W
Tsouderos 1989	8	14/20 (40)	9/20 (5)	2,85 [0,78; 10,47]	0,25 [-0,05; 0,55]	bd	Ś
Metaanaliza	8	139/166 (84)	78/171 (46)	6,16 [3,69; 10,28]	NNT = 3 [3; 4]	0,44	W
Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (terapia dobra (przydatna) lub bardzo dobra)							
Chassignolle 1987**	8	24/40 (60)	28/40 (70)	0,64 [0,25; 1,62]	-0,10 [-0,31; 0,11]	bd	Ś
Danielsson 2002	8	19/48 (40)	13/49 (26)	1,81 [0,77; 4,28]	0,13 [-0,05; 0,32]	bd	Ś

*wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

** Ze względu na brak definicji punktu końcowego odstąpiono od kumulacji wyników .

Uwagi Agencji:

Należy mieć na uwadze, że w największym badaniu analizowane w omawianym punkcie końcowym tj. badaniu Laurent 1988 lekarze uczestniczący w badaniu oceniali ogólny wpływ leczenia na pacjenta mając do wyboru tylko trzy opcje:

- bardzo dobry wpływ leczenia
- leczenie użyteczne
- brak wpływu leczenia.

- **Jakość życia**

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę jakości życia.

Uwagi Agencji:

Zidentyfikowano kilka drobnych pomyłek w ekstrakcji danych, głównie o charakterze literówek, czy nieprecyzyjnie podanych przedziałów ufności. Nie miały one wpływ na parametry końcowe i wnioskowanie.

3.3.2.1.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER z PLC/BLF

Analiza weryfikacyjna zazwyczaj nie przedstawia wyników badań dla komparatora. W niniejszym przypadku odstąpiono od tej zasady, ponieważ w prowadzonej ocenie nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (ocena ilościowa) MPFF z HER dla większości punktów końcowych. Dostępne są jedynie poniższe wyniki dla porównania HER z PLC/BLF.

- **Obiektywna ocena objawów choroby**

Dane na temat obiektywnej oceny objawów choroby (obrzęków) wrazone za pomocą zmiany obwodu lub objętości kończyny dolnej raportowano w czterech pracach (Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Unkauf 1996).

Sposób raportowania danych uniemożliwił kumulację ilościową wyników.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tabela 19. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objętości kończyny dolnej (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Zmniejszenie objętości (wszystkie nogi)							
Prerovsky 1972**	8	51/97 (53)	40/93 (40)	1,47 [0,83; 2,60]	0,10 [-0,05; 0,24]	NS	W
Zmniejszenie objętości (nogi z obrzękiem)							
Prerovsky 1972**	8	26/49 (53)	15/47 (30)	2,41 [1,05; 5,54]	NNT = 5 [3; 55]	0,05	W
Zmniejszenie objętości (mężczyźni)							
Prerovsky 1972**	8	18/27 (67)	13/24 (54)	1,69 [0,54; 5,26]	0,13 [-0,14; 0,39]	NS	W

*wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

** Dane z badania Prerovsky 1972 raportowane w odniesieniu do nóg pacjentów z poszczególnych grup.

Wyniki pozostałych badań wskazują, że stosowanie HER zamiast PLC/BLF w sposób **istotny statystycznie** przyczynia się do zmniejszenia obwodu kostki (MD = -5,44 [-7,83; -3,05]), zmniejszenia obwodu łydki (MD = -7,26 [-11,15; -3,37]) oraz zmniejszenia objętości nogi (p = 0,028) w 4-tygodniowym okresie interwencji. W przypadku pracy MacLennan 1994 wnioskowanie o rzeczywistych efektach terapeutycznych pomiędzy HER a PLC/BLF jest utrudnione ze względu na istotne statystycznie różnice odnośnie wyjściowego obwodu kostki i łydki.

Tabela 20. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do obwodu kończyny dolnej (dane ciągłe)

Badanie	OI	HER		PLC/BLF		HER vs PLC/BLF	p/TH*	G
	[tyg.]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana obwodu kostki [mm]								
Balmer 1980	4	20	-6,25 (5,3)	16	-0,81(0,84)	-5,44 [-7,83; -3,05]	<0,001	W
MacLennan 1994	4	41	265,00 (45,00)	45	249,00 (42,00)	16,00 [-2,45; 34,45]	NS	W
MacLennan 1994	8	41	263,00 (45,00)	45	247,00 (41,00)	16,00 [-2,25; 34,25]	NS	W
Zmiana obwodu łydki [mm]								
Balmer 1980	4	20	-8,20 (8,81) 16	16	-0,94 (0,96)	-7,26 [-11,15; -3,37]	<0,001	W
MacLennan 1994	4	41	368,00 (43,00)	45	356,00 (41,00)	12,00 [-5,80; 29,80]	NS	W
MacLennan 1994	8	41	371,00 (40,00)	45	355,00 (40,00)	16,00 [-0,93; 32,93]	NS	W
Zmiana objętości nogi [ml]								
Unkauf 1996	4	64	-53,90 (74,40)	56	-24,90 (90,20)	-29,00 [-58,84; 0,84]	0,028	W
Unkauf 1996	8	64	-48,90 (99,50)	56	-28,70 (92,30)	-20,20[-54,53;14,13]	0,128	W

* wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Uwagi Agencji:

Istotny dla interpretacji przedstawionych wyników jest fakt, że badanie Balmer 1980, na podstawie którego wnioskodawca mówi o **istotnym statystycznie** zmniejszeniu obwodu kostki (MD = -5,44 [-7,83; -3,05]), i obwodu łydki (MD = -7,26 [-11,15; -3,37]) to badanie, w którym uczestniczyło w grupie badanej 20 osób.

- **Subiektywna ocena objawów choroby**

Dane na temat subiektywnej oceny objawów choroby (uczucia ciężkich nóg, obrzęku, nocnych kurczy, bólu, itd.) raportowano w sześciu pracach (Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Unkauf 1996).

Sposób raportowania danych uniemożliwił kumulację wyników.

Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów PNŻ (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Złagodzenie ciężkości nóg							
Prerovsky 1972*	8	38/69 (55)	41/66 (62)	0,75 [0,38; 1,49]	-0,07 [-0,24; 0,10]	NS	W
Złagodzenie ciężkości lub opuchnięcia nóg wieczorem							
Pulvertaft 1983	4	bd (64)	bd (49)	nd	nd	IS	W
Złagodzenie ciężkości lub zmęczenia nóg							
Pulvertaft 1979	8	32/bd	14/bd	nd	nd	0,006	W
Złagodzenie bólu							

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Pulvertaft 1983	4	bd (76)	bd (53)	nd	nd	IS	W
Prerovsky 1972*	8	33/58 (57)	30/56 (54)	1,14 [0,55; 2,39]	0,03 [-0,15; 0,22]	NS	
Złagodzenie (nocnych) kurczów							
Pulvertaft 1983	4	bd (78)	bd (61)	nd	nd	IS	W
Prerovsky 1972*	8	37/51 (73)	20/43 (47)	3,04 [1,29; 7,17]	NNT = 4 [3; 15]	<0,025	W
Pulvertaft 1979	8	29/bd	14/bd	nd	nd	0,003	W
Zmniejszenie opuchlizny							
Prerovsky 1972*	8	35/66 (53)	31/69 (45)	1,38 [0,70; 2,72]	0,08 [-0,09; 0,25]	NS	Ś
Złagodzenie zmęczenia							
Prerovsky 1972*	8	47/77 (61)	35/74 (47)	1,75 [0,91; 3,33]	0,14 [-0,02; 0,29]	<0,05	Ś
Złagodzenie zespołu niespokojnych nóg							
Pulvertaft 1983	4	bd (78)	bd (61)	nd	nd	IS	W
Pulvertaft 1979	8	17/bd	7/bd	nd	nd	0,095	W
Złagodzenie parestezji							
Pulvertaft 1983	4	bd (76)	bd (53)	nd	nd	IS	W
Złagodzenie obrzęku ciastowatego							
Prerovsky 1972*	8	30/49 (61)	20/48 (42)	2,21 [0,98; 4,98]	NNT = 6 [3; 2085]	NS	W
Złagodzenie zapalenia tkanki łącznej							
Prerovsky 1972*	8	12/23 (52)	10/23 (40)	1,42 [0,44; 4,53]	0,09 [-0,20; 0,37]	NS	W
Złagodzenie wrażliwości							
Prerovsky 1972*	8	14/30 (47)	12/27 (44)	1,09 [0,38; 3,11]	0,02 [-0,24; 0,28]	NS	W
Ustąpienie lub złagodzenie wyprysku żylakowatego							
Pulvertaft 1979	8	6/15 (40)	4/7 (57)	0,50 [0,08; 3,08]	-0,17 [-0,61; 0,27]	bd	W
Pulvertaft 1979	8	6/8 (75)	0/6 (0)	33,80 [1,34; 850,30]	NNT = 2 [1; 3]	0,04	W

** wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

* Dane z badania Prerovsky 1972 raportowane w odniesieniu do nóg pacjentów z poszczególnych grup.

Tabela 22. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów PNŻ (dane dichotomiczne)

Badanie	OI	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH**	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Skurcze							
Balmer 1980	4	2/40 (5)	10/40 (25)	0,16 [0,03; 0,78]	NNT = 5 [3; 21]	NS	W
Zmęczenie							
Balmer 1980	4	16/40 (40)	36/40 (90)	0,07 [0,02; 0,25]	NNT = 2 [2; 4]	<0,001	W
Ból							
Balmer 1980	4	10/40 (25)	29/40 (73)	0,13 [0,05; 0,34]	NNT = 3 [2; 4]	<0,01	W
Zespół niespokojnych nóg							
Balmer 1980	4	11/40 (28)	23/40 (58)	0,28 [0,11; 0,71]	NNT = 4 [2; 11]	0,09	W
Mrowienie							
Balmer 1980	4	1/40 (3)	9/40 (22)	0,09 [0,01; 0,74]	NNT = 5 [3; 17]	<0,01	W
Obrzęk							
Balmer 1980	4	12/39 (31)	32/40 (80)	0,11 [0,04; 0,31]	NNT = 3 [2; 4]	<0,001	W
MacLennan 1994	4	29/39 (74)	23/41 (56)	2,27 [0,88; 5,85]	0,18 [-0,02; 0,39]	bd	Ś
MacLennan 1994	8	19/38 (50)	21/41 (51)	0,95 [0,39; 2,30]	-0,01 [-0,23; 0,21]	bd	Ś
Wyprysk							
MacLennan 1994	4	10/39 (26)	12/41 (29)	0,83 [0,31; 2,23]	-0,04 [-0,23; 0,16]	bd	Ś
MacLennan 1994	8	10/38 (26)	10/39 (26)	1,04 [0,37; 2,87]	0,01 [-0,19; 0,20]	bd	Ś
Zapalenie skóry							
MacLennan 1994	4	26/39 (67)	22/41 (54)	1,73 [0,70; 4,27]	0,13 [-0,08; 0,34]	bd	Ś
MacLennan 1994	8	24/38 (63)	19/39 (49)	1,80 [0,73; 4,48]	0,14 [-0,07; 0,36]	bd	Ś
Ogólna poprawa objawów według klinicysty							
Pulvertaft 1983	4	379/454 (83)	56/110 (51)	4,87 [3,11; 7,63]	NNT = 4 [3; 5]	IS	W

** wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do subiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą ich nasilenia wskazują na **istotną statystycznie przewagę** HER nad PLC/BLF w odniesieniu do: ciężkości i zmęczenia nóg ($p = 0,006$), częstości nocnych kurczy ($p = 0,03$) oraz całkowitego zmniejszenia objawów choroby ($p < 0,01$).

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zespołu niespokojnych nóg, mrowienia i uczucia napięcia w nogach.

Tabela 23. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów przewlekłej niewydolności żylny ocenianych skalą VAS

Badanie	Skala	OI	HER		PLC/BLF		HER vs PLC/BLF	p/TH*	G
		[tyg.]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana ciężkości i zmęczenia nóg [%]									
Pulvertaft 1979	4-stopniowa	4	bd	-45,20	bd	-19,40	-25,80	bd	Ś
Pulvertaft 1979		8	bd	-51,00	bd	-26,00	-25,00	0,006	W
Zmiana częstości odczuwania zespołu niespokojnych nóg [%]									
Pulvertaft 1979	3-stopniowa	4	bd	-31,00	bd	0,00	-31,00	bd	Ś
Pulvertaft 1979		8	bd	-47,00	bd	-1,00	-46,00	0,095	W
Zmiana częstości nocnych kurczów [%]									
Pulvertaft 1979	4-stopniowa	4	bd	-51,70	bd	-25,60	-26,10	bd	Ś
Pulvertaft 1979		8	bd	-60,00	bd	-27,00	-33,00	0,003	W
Ciężkość i zmęczenie nóg [pkt]									
Unkauf 1996	VAS [0-10]	4	64	2,20 (2,60)	56	3,20 (3,10)	-1,00 [-2,03; 0,03]	bd	Ś
Unkauf 1996		8	61	2,70 (2,80)	56	2,60 (2,80)	0,10 [-0,90; 1,10]	bd	Ś
Mrowienie [pkt]									
Unkauf 1996	VAS [0-10]	4	64	1,60 (2,30)	56	2,40 (3,00)	-0,80 [-1,77; 0,17]	bd	Ś
Unkauf 1996		8	64	1,70 (2,50)	56	2,10 (2,60)	-0,40 [-1,32; 0,52]	bd	Ś
Uczucie napięcia w nogach [pkt]									
Unkauf 1996	VAS [0-10]	4	64	2,30 (2,70)	56	2,70 (3,10)	-0,40 [-1,45; 0,65]	bd	Ś
Unkauf 1996		8	64	2,50 (2,60)	56	2,40 (2,80)	0,10 [-0,87; 1,07]	bd	Ś
Zmiana nasilenia objawów (ang. Total Symptom Score) [pkt]									
MacLennan 1994	4-stopniowa	4	41	-1,50 (bd)	45	-0,90 (bd)	-0,60	NS	W
MacLennan 1994		8	41	-2,10 (bd)	45	-1,10 (bd)	-1,00	<0,01	W

* wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

• Ocena ogólna leczenia

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w jednej pracy Pulvertaft 1979.

Według opinii lekarzy w trakcie 4-tygodniowego okresu interwencji dobrze lub bardzo dobre wyniki leczenia zamiennie statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych HER niż stosujących PLC/BLF (p = 0,001), nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia wg lekarzy po 8 tygodniach terapii. W przypadku oceny ogólnej leczenia według opinii pacjentów istotną statystycznie przewagę obserwowano zarówno po 4- jak i 8-tygodniach leczenia (odpowiednio p = 0,003; p = 0,025).

Tabela 24. Wyniki analizy statystycznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N (%)	n/N (%)				
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra lub bardzo dobra)							
Pulvertaft 1979	4	36/49	18/41	3,54 [1,46; 8,57]	NNT = 4 [3; 11]	0,001	W
Pulvertaft 1979	8	bd	bd	nd	nd	NS	W
Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (terapia dobra lub bardzo dobra)							
Pulvertaft 1979	4	bd	bd	nd	nd	0,003	W
Pulvertaft 1979	8	36/49	19/41	3,21 [1,33; 7,75]	NNT = 4 [3; 14]	0,025	W

*wartość p raportowana przez autorów badania; G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

• Jakość życia

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę jakości życia.

Uwagi Agencji:

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Zidentyfikowano kilka drobnych pomyłek w ekstrakcji danych, głównie o charakterze literówek, czy nieprecyzyjnie podanych przedziałów ufności. Nie miały one wpływ na parametry końcowe i wnioskowanie.

3.3.2.1.3. Wyniki porównania **pośredniego** dla porównania **MPFF z HER**

Obie analizowane terapie przyczyniają się do łagodzenia objawów przewlekłej niewydolności żylnnej.

Wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem metody Buchera wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy MPFF a HER w odniesieniu do obiektywnej oceny objawów choroby mierzonej zmianą obwodu kostki (MD = 1,84 [-0,94; 4,61]) w 4-tygodniowym okresie interwencji. W przypadku zmiany obwodu łydki stwierdzono **istotną statystycznie przewagę** HER nad MPFF (MD = 4,96 [0,83; 9,09]).

Dodatkowo w przypadku MPFF zmniejszenie obwodu kostki i łydki utrzymywało się także po 8-tygodniach leczenia, jednakże wnioskowanie względnej różnicy pomiędzy MPFF a HER nie jest możliwe ze względu na istotne statystycznie różnice w wyjściowym obwodzie kostki i łydki w badaniu dla HER.

Tabela 25. Wyniki dla porównania pośredniego MPFF vs HER - metodą Buchera

Punkty końcowe	OI [tyg.]	MD [95%CI]				MPFF vs HER
		Nb/Nk	MPFF	Nb/Nk	HER	
Zmiana obwodu kostki [mm]	4	76/74	-3,60 [-5,01; -2,19]	20/16	-5,44 [-7,83; -3,05]	1,84 [-0,94; 4,61]
Zmiana obwodu łydki [mm]	4	76/74	-2,30 [-3,69; -0,91]	20/16	-7,26 [-11,15; -3,37]	4,96 [0,83; 9,09]

GRADE – niski

W przypadku pozostałych ocenianych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii porównanie pośrednie nie było możliwe.

Z tego względu Wnioskodawca przedstawił analizę porównawczą jako zestawienia jakościowego wyników, pochodzących z badań lub metaanaliz dla MPFF lub HER względem PLC/BLF. Wyników tych nie przedstawimy w rozdziale dotyczącym porównania pośredniego, ze względu na ich dostępność w odpowiednich punktach AWA (3.3.2.1.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF oraz 3.3.2.1.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER z PLC/BLF).

3.3.2.2. Populacja z owrzodzeniami żylnymi

3.3.2.2.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania **MPFF z PLC/BLF**

- **Wyleczenie owrzodzenia**

Dane na temat całkowitego wyleczenia owrzodzeń i/lub zmiany powierzchni owrzodzenia raportowano w pięciu badaniach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004).

Wyniki analizy statystycznej wykazały **istotną statystycznie przewagę** MPFF nad PLC/BLF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤10 cm zarówno w 8-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie interwencji (odpowiednio: OR = 2,45 [1,38; 4,35]; OR = 2,70 [1,77; 4,13]).

Tabela 26. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi OŻ (dane dychotomiczne)

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH***	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm							
Gliński 1999	8	9/71 (13)	5/69 (7)	1,86 [0,59; 5,85]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd	Ś
Guilhou 1997	8	14/44* (32)	6/47* (13)	3,19 [1,10; 9,26]	NNT = 6 [3; 44]	0,028	W
Roztocil 2003	8	22/82* (27)	9/68 (13)	2,40 [1,02; 5,65]	NNT = 8 [4; 94]	0,04	W
Metaanaliza	8	45/197 (23)	20/184 (11)	2,45 [1,38; 4,35]	NNT = 9 [6; 22]	0,79	W
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm							
Gliński 1999	24	33/71 (46)	19/69 (28)	2,29 [1,13; 4,62]**	NNT = 6 [3; 31]	<0,05	W
Roztocil 2003	24	53/82 (65)	28/68 (41)	2,61 [1,35; 5,06]	NNT = 5 [3; 13]	0,004	W

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Saveljev 2002	24	54/62 (87)	40/62 (65)	3,71 [1,50; 9,19]	NNT = 5 [3; 13]	bd	W
Zuccarelli 2004	24	53/103 (51)	54/99 (55)	0,88 [0,51; 1,54]	-0,03 [-0,17; 0,11]	bd	Ś
Metaanaliza [^]	24	140/215 (65)	87/199 (44)	2,70 [1,77; 4,13]	NNT = 5 [4; 8]	0,71	W

*wynik analizy PP p = 0,048

**raportowany przez autorów badania OR = 2,3 [1,1; 4,6]

***wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

G – GRADE: W – wysoki, Ś – średni, N – niski

[^] Zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości ze względu na istotną statystycznie heterogeniczność wyniku (p = 0,02), której potencjalnym źródłem było badanie Zuccarelli 2004, w którym obserwowano odwrotny kierunek wnioskowania niż w pozostałych badaniach. **Wynik metaanalizy uwzględniający badanie Zuccarelli 2004 to OR = 2,00 [1,05; 3,82]; NNT = 7 [4; 46]**

Kumulacja wyników była możliwa tylko w odniesieniu do zmiany powierzchni owrzodzenia wyrażonej w cm², której wyniki wskazały na **istotną statystycznie przewagę** MPFF nad PLC/BLF (WMD = -0,81[-1,48; -0,13]).

Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zmiany powierzchni OŻ (dane ciągłe)

Badanie	OI	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH*	G
	[tyg.]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana powierzchni owrzodzenia [cm²]								
Guilhou 1997	8	55	bd	52	bd	bd	ns	Ś
Zmiana powierzchni owrzodzenia [cm²]								
Roztocil 2003	24	82	-6,93(2,23)	68	-6,00(2,23)	-0,93 [-1,65; -0,21]	bd	W
Saveljev2002***	24	62	-3,91(3,39)	62	-5,48(6,63)	1,57 [-0,28; 3,42]	bd	Ś
Zuccarelli 2004	24	103	2,97(7,09)*	96	2,75 (7,71)**	0,22 [-1,84; 2,28]	bd	Ś
Metaanaliza	24	185	x	164	x	-0,81 [-1,48; -0,13]	0,30	W
Zmiana powierzchni owrzodzenia [%]								
Gliński 1999	24	71	-80,00	69	-65,00	-15	<0,05	Ś
Roztocil 2003	24	82	-77,00	68	-69,00	-8,00 [-14,24; -1,76]	0,012	W
Saveljev 2002	24	62	-82,10	62	-68,00	-14,1	bd	Ś
Czas do pełnego wyleczenia owrzodzenia [dni]								
Roztocil 2003	24	82	137,00	68	166,00	-29,00 [-56,68; -1,32]	0,04	W
Saveljev 2002***	24	62	90,00 [^]	62	119,00 [^]	nd	0,001	W
Zuccarelli 2004	24	103	bd	99	bd	nd	ns	Ś
Guilhou 1997	8	55	bd	52	bd	MPFF > PLC/BLF	0,037	W

* wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wyn k testu heterogeniczności (TH)

**wartość końcowa

*** stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej powierzchni owrzodzenia

G – GRADE: W – wysoki, Ś – średni, N – niski

[^]mediana

• Hospitalizacje

Wyniki dotyczące hospitalizacji i/lub czasu jej trwania raportowano w czterech badaniach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004).

Wykazano **brak znamienych statystycznie różnic** pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji w trakcie leczenia.

Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do liczby pacjentów wymagających hospitalizacji (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Hospitalizacje							
Gliński 1999	24	10/71 (14)	13/69 (19)	0,71 [0,29; 1,74]	-0,05 [-0,17; 0,08]	bd	Ś
Saveljev 2002	24	1/62 (2)	3/62 (5)	0,32 [0,03; 3,19]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	Ś
Zuccarelli 2004	24	14/103 (14)	16/99 (16)	0,82 [0,38; 1,77]	-0,03 [-0,12; 0,07]	bd	Ś
Metaanaliza	24	25/236 (11)	32/230 (14)	0,72 [0,41; 1,27]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,75	Ś

* wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wyn k testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, Ś – średni, N – niski

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji (dane ciągłe)

Badanie	OI	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH**	G
	[tyg.]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Czas trwania hospitalizacji [dni]								
Gliński 1999	24	71	34,00	69	45,00	-11,00	bd	Ś
Guilhou 1997	8	55	7,50	52	14,50	-7,00 [-15,66; 1,66]	0,113	W

*wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

- Ogólna ocena leczenia**

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w jednym badaniu (Roztocil 2003). Wg opinii lekarzy dobre lub doskonałe wyniki leczenia **znamiennie statystycznie częściej** obserwowano u pacjentów leczonych MPFF niż stosujących PLC/BLF (OR = 3,39 [1,55; 7,44]). Także w opini pacjentów wyższy odsetek pacjentów stosujących MPFF niż PLC/BLF ocenił terapię jako dobrą lub doskonałą, niemniej różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Ogólna ocena leczenia wg lekarza (terapia dobra lub doskonała)							
Roztocil 2003	24	70/82 (85)	43/68 (63)	3,39 [1,55; 7,44]	NNT = 5 [3; 12]	bd	W
Ogólna ocena leczenia wg pacjenta (terapia dobra lub doskonała)							
Roztocil 2003	24	68/82 (83)	49/68 (72)	1,88 [0,86; 4,12]	0,11 [-0,03; 0,24]	bd	Ś

*wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

- Jakość życia**

Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę jakości życia.

- Ocena objawów choroby**

Dane na temat objawów choroby raportowano w czterech pracach (Gliński 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Saveljev 2002).

Wyniki analizy statystycznej wykazały, że MPFF w porównaniu z PLC/BLF w sposób **istotny statystycznie** zmniejsza uczucie dyskomfortu ($p < 0,01$), jak również zmniejsza uczucie ciężkich nóg ($p = 0,03$) w ciągu 8-tygodniowego okresu interwencji.

Nie stwierdzono natomiast **znamiennych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w odniesieniu do zmiany uczucia ciężkich nóg w 24-tygodniowym okresie interwencji ($p = NS$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny dotyczącej nasilenia bólu oraz częstości nocnych kurczów.

Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Ocena uczucia ciężkich nóg							
Guilhou 1997	8	2/53 (4)	9/52 (17)	0,19 [0,04; 0,91]	NNT = 8 [4; 49]	0,03	W

*wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Tabela 32. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do objawów choroby (dane ciągłe)

Badanie	Skala	OI	MPFF		PLC/BLF		MPFF vs PLC/BLF	p/TH*	G
		[tyg.]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Zmiana stopnia nasilenia bólu [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	-57,00	69	-43,00	-14,00	NS	W

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Roztocil 2003	VAS (10 cm)	24	82	bd	68	bd	bd	NS	W
Saveljev 2002	bd	bd	62	bd	62	bd	bd	NS	W
Zmiana stopnia nasilenia dyskomfortu [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	-64,80	69	-38,30	-26,50	<0,01	W
Zmiana częstości nocnych kurczów [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	-80,00	69	-67,00	-13,00	NS	W
Roztocil 2003	4-stopniowa (0 to brak objawów)	24	82	bd	68	bd	bd	NS	W
Zmiana stopnia nasilenia uczucia ciężkich nóg [%]									
Gliński 1999	5-stopniowa	24	71	67,00	69	53,00	14,00	NS	W
Ocena uczucia ciężkich nóg [pkt]									
Roztocil 2003**	4-stopniowa (0 to brak objawów)	24	82	1,50	68	1,70	-0,20 [-0,35; -0,05]	0,01	W

*wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

** Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej oceny uczucia ciężkich nóg.

3.3.2.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF z PLC/BLF

Analiza weryfikacyjna zazwyczaj nie przedstawia wyników badań dla komparatora. W niniejszym przypadku odstępiono od tej zasady, ponieważ w prowadzonej ocenie nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (ocena ilościowa) MPFF z PXF dla większości punktów końcowych. Dostępne są jedynie poniższe wyniki jakościowe dla porównania PXF z PLC/BLF.

- **Wyleczenie owrzodzenia**

Wyniki dotyczące całkowitego wyleczenia owrzodzeń i/lub zmiany powierzchni owrzodzenia raportowano w sześciu badaniach (Arenas 1988, Belcaro 2002, Colgan 1990, Dale 1999, Falanga 1999, Schurmann 1986).

Wyniki analizy statystycznej wykazały **istotną statystycznie przewagę** PXF nad PLC/BLF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm w **24-tygodniowym** okresie interwencji (OR = 2,62 [1,49; 4,62]).

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w 8-tygodniowym okresie interwencji.

Analiza wyników poszczególnych badań wskazuje także na zmniejszenie powierzchni owrzodzenia w grupie PXF w porównaniu z grupą PLC/BLF. Kumulacja wyników dla zmiany powierzchni owrzodzenia nie była możliwa ze względu na różnice w sposobie prezentacji tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

Tabela 33. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤ 10 cm							
Colgan 1990	8	bd** (16)	bd** (13,6)	bd	bd	bd	Ś
Falanga 1999	8	18/41 (44)	10/45 (22)	2,74 [1,08; 6,98]	NNT = 5 [3; 45]	bd	W
Schurmann 1986	8	2/12 (17)	3/12 (25)	0,60 [0,08; 4,45]	-0,08 [-0,41; 0,24]	bd	Ś
Metaanaliza	8	20/53 (38)	13/57 (23)	2,06 [0,90; 4,71]	0,15 [-0,02; 0,32]	0,18	Ś
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤ 10 cm							
Belcaro 2002	24	55/82** (67)	24/78** (31)	4,58 [2,36; 8,92]	NNT = 3 [2; 5]	<0,05	W
Colgan 1990	24	23/38* (61)	12/42* (29)	3,83 [1,51; 9,75]**	NNT = 4 [2; 9]	bd	W
Dale 1999	24	65/101 (64)	52/99 (53)	1,63 [0,93; 2,88]	0,12 [-0,02; 0,25]	NS	Ś
Falanga 1999	24	31/41 (76)	29/45 (64)	1,71 [0,67; 4,37]	0,11 [-0,08; 0,30]	bd	Ś
Metaanaliza	24	174/262 (66)	117/264 (44)	2,62 [1,49; 4,62]	NNT = 5 [3; 12]	0,08	W
Liczba pacjentów ze zmniejszoną powierzchnią owrzodzenia							
Colgan 1990	24	35/38 (92)	26/42 (62)	7,18 [1,89; 27,24]	NNT = 4 [3; 8]	0,002	W
Liczba pacjentów ze zmniejszoną powierzchnią owrzodzenia o 60-100%							
Arenas 1988^a	24	7/18 (39)	3/12 (25)	1,91 [0,38; 9,59]	0,14 [-0,19; 0,47]	bd	Ś

* wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wyn k testu heterogeniczności (TH)

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

** - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego

^ Wynik PP wynosił OR = 3,39 [1,28; 8,99]; NNT = 4 [2, 14].

- **Hospitalizacje**

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie oceniano wpływu leczenia na częstość hospitalizacji.

- **Ocena ogólna leczenia**

Dane na temat ogólnej oceny leczenia raportowano w dwóch pracach (Schurmann 1986, Weitgasser 1983). Ze względu na różnice w zakresie sposobu oceny leczenia odstąpiono od kumulacji wyników (w badaniach stosowano odmienne skale pomiarowe).

Wyniki największego pod względem liczebności badania - Weitgasser 1983 – wskazują, że stosowanie PXF zamiast PLC/BLF w sposób istotny statystycznie zwiększa odsetek pacjentów z efektem terapeutycznym określanym, jako zadowalający lub bardzo dobry w okresie obserwacji wynoszącym do 8 tygodni.

Uwaga analityka agencji:

Na uwagę zasługuje fakt, iż oba analizowane badania należą do bardzo małych badań (Schurmann 1986 – populacja w badaniu 24 osoby, Weitgasser 1983 – populacja w badaniu 60 osób). Mimo, iż badanie Weitgasser 1983 jest większe, to liczba pacjentów poddanych działaniu ocenianej interwencji (PXF) to 30 osób.

Tabela 34. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do ogólnej oceny leczenia (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Ogólna ocena leczenia (liczba pacjentów z efektem terapeutycznym zadowalającym lub bardzo dobrym)							
Schurmann 1986	8	11/12 (92)	10/12 (83)	2,20 [0,17; 28,14]	0,08 [-0,18; 0,35]	bd	Ś
Weitgasser 1983	6-8	26/30 (87)	13/30 (43)	8,50 [2,37; 30,47]	NNT = 3 [2; 5]	bd	W

* wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

- **Jakość życia**

Dane na temat jakości życia raportowano w jednej pracy (Dale 1999).

Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy statystycznej z dostosowaniem wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy PXF a PLC/BLF w odniesieniu do poszczególnych komponent kwestionariusza NHP (*Nottingham Health Profile*), tj. energii, bólu, reakcji emocjonalnych, snu, izolacji społecznej oraz mobilności.

Tabela 35. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu jakości życia (dane ciągłe)

Badanie	Skala	OI	PXF		PLC/BLF		PXF vs PLC/BLF	p/TH*	G
		[tyg.]	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI]		
Ocena energii [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP**	24	97	18,70 (3,20)	96	14,50 (2,90)	2,8 [-5,0; 10,5]	0,48	W
Ocena bólu [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP**	24	97	12,40 (1,90)	95	13,90 (2,00)	0,7 [-4,0; 5,5]	0,76	W
Ocena reakcji emocjonalnych [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP**	24	97	5,50 (1,30)	96	4,30 (1,10)	1,5 [-1,7; 4,7]	0,35	W
Ocena snu [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP**	24	94	10,00 (1,70)	96	11,80 (2,20)	-3,2 [-8,5; 2,1]	0,23	W
Ocena izolacji społecznej [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP**	24	97	4,60 (1,40)	96	2,20 (0,90)	1,0 [-2,1; 4,1]	0,52	W
Ocena mobilności [w 100 st. skali]									
Dale 1999	NHP**	24	97	26,50 (2,20)	95	22,80 (2,30)	0,7 [-3,9; 5,3]	0,75	W

*wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

** *Nottingham Health Profile* – 100 stopniowa skala, w której 0 odpowiada brakowi wpływu na zdrowie, a 100 odpowiada stanowi najgorszemu dla zdrowia

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

- **Ocena objawów choroby**

Dane na temat oceny objawów choroby raportowano w jednej pracy (Schurmann 1986).

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy PXF a PLC/BLF w zakresie zmniejszenia obrzęku kończyn dolnych w 8-tygodniowym okresie interwencji.

Tabela 36. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu liczby pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami (dane dychotomiczne)

Badanie	OI	PXF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Liczba pacjentów ze zmniejszeniem obrzęku							
Schurmann 1986	8	9/12 (71)	5/12 (40)	4,20 [0,74; 23,91]	0,33 [-0,04; 0,70]	bd	Ś

* wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

3.3.2.2.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z PXF

Obie analizowane terapie przyczyniają się do całkowitego wyleczenia owrzodzeń.

Wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem metody Buchera wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem ≤ 10 cm (bez względu czy analizowano owrzodzenia referencyjne czy wszystkie owrzodzenia) zarówno w 8- jak i 24-tygodniowym okresie interwencji.

Tabela 37. Wyniki porównania pośredniego MPFF vs PXF - metodą Buchera

Punkty końcowe	OI	OR [95%CI]				
	[tyg.]	Nb/Nk	MPFF	Nb/Nk	PXF	MPFF vs PXF
Analiza główna						
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem ≤ 10 cm	8	197/184	2,45 [1,38; 4,35]	53/57	2,06 [0,90; 4,71]	1,19 [0,43; 3,26]
	24	215/199	2,70 [1,77; 4,13]	262/264	2,62 [1,49; 4,62]*	1,03 [0,51; 2,10]
Analiza wrażliwości dla MPFF vs PXFa						
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem referencyjnym ≤ 10 cm	24	82/68	2,61 [1,35; 5,06]	120/120	4,32 [2,51; 7,42]	0,60 [0,26; 1,42]
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi wszystkimi owrzodzeniami ≤ 10 cm	24	133/131	2,76 [1,59; 4,80]	142/144	1,65 [1,02; 2,68]	1,67 [0,80; 3,48]

GRADE: niski

* Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyniku, wynikającą prawdopodobnie z łącznej analizy wyniku dla wyleczenia owrzodzeń referencyjnych oraz wyleczenia wszystkich owrzodzeń. Z tego względu przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą rodzaj owrzodzenia.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii porównanie pośrednie na sposób ilościowy nie było możliwe. Z tego względu Wnioskodawca przedstawił analizę porównawczą jako zestawienia jakościowych wyników, pochodzących z badań lub metaanaliz dla MPFF lub PXF względem PLC/BLF. Wyników tych nie przedstawimy w rozdziale dotyczącym porównania pośredniego, ze względu na ich dostępność w odpowiednich punktach AWA (3.3.2.2.1. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF z PLC/BLF oraz 3.3.2.2.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF z PLC/BLF).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.3.1. Populacja z przewlekłą niewydolnością żylną

3.3.3.1.1. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania MPFF z PLC/BLF

- **Zdarzenia niepożądane**

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o charakterze łagodnym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania.

W żadnym badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 38. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Gilly 1994**	8	9/80 (11)	12/80 (15)	0,72 [0,28; 1,81]	-0,04 [-0,14; 0,07]	bd	Ś
Zdarzenia niepożądane nieciężkie							
Danielsson 2002	8	6/48 (13)	2/49 (4)	3,36 [0,64; 17,54]	0,08 [-0,02; 0,19]	bd	Ś
Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania							
Gilly 1994**	8	1/80 (1)	2/80 (3)	0,49 [0,04; 5,56]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	Ś
Laurent 1988	8	1/100 (1)	2/100 (2)	0,49 [0,04; 5,55]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	Ś
Planchon 1990	8	1/55 (2)	2/55 (4)	0,49 [0,04; 5,58]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd	Ś
Metaanaliza	8	3/235 (1)	6/235 (3)	0,49 [0,12; 2,00]	-0,01 [-0,04; 0,01]	1,00	Ś

*wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wyn k testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski.

**W publikacji brak danych nt. liczby pacjentów uwzględnionych w poszczególnych grupach w analizie bezpieczeństwa. Założono liczebność dla analizy ITT.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej ($\geq 2\%$) w grupie MPFF raportowano: nudności (4%), ból (2%) oraz ból żołądka (2%).

3.3.3.1.2. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania HER z PLC/BLF

• Zdarzenia niepożądane

Dane na temat zdarzeń niepożądanych w okresie zgodnym w kryteriami włączenia do niniejszej analizy klinicznej (4 (+/-1) tyg. lub 8 (+/-1) tyg.) raportowano jedynie w dwóch pracach (Blamer 1980, Pulvertaft 1983).

W pozostałych pracach (MacLennan 1994, Unkauf 1996) informacje na temat profilu bezpieczeństwa pochodziły z dłuższego okresu interwencji, tj. ≥ 12 tyg. i z tego względu nie zostały zaprezentowane w niniejszym punkcie.

Uwaga analityka Agencji:

Informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii wnoszą więcej wiarygodnych danych w dłuższym okresie obserwacji. Pożądane byłoby uwzględnianie dostępnych danych z dłuższego okresu obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie HER w porównaniu z PLC/BLF nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania.

W żadnym badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, wśród których raportowano ból głowy (0% vs 10%), wzdęcia (5% vs 0%) oraz zawroty głowy (10% vs 0%).

Tabela 39. Wyniki analizy klinicznej dla porównania HER vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń prowadzących do utraty z badania

Badanie	OI	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Pulvertaft 1979	8	bd	bd	nd	nd	NS	W
Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania							
Balmer 1980	4	0/20 (0)	0/20 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś

*wartość p raportowana przez autorów badania

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

3.3.3.1.3. Wyniki dla porównania pośredniego MPFF z HER - zestawienie jakościowe

Wnioskodawca podsumowuje, iż wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że obie terapię cechują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Stosowanie ich **nie zwiększa ryzyka** wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jak również prowadzących do utraty z badania.

Uwaga analityka Agencji:

Informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii wnoszą więcej wiarygodnych danych w dłuższym okresie obserwacji dużej populacji pacjentów. Wyciąganie wniosków, na podstawie badań bardzo ograniczonych zarówno w zakresie wielkości populacji, jak i okresu obserwacji należy traktować z bardzo dużą ostrożnością. Nie są to dane pozwalające w pełni określić profil bezpieczeństwa omawianych terapii.

Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa MPFF vs HER - zestawienie jakościowe

Punkt końcowy	OI	Nb/Nk	MPFF vs PLC/BLF	Nb/Nk	HER vs PLC/BLF
	[tyg.]				
AE ogółem (%)	8	80/80	OR = 0,72 [0,28; 1,81]	bd	p = NS
AE prowadzące do utraty z badania (%)	4	bd	bd	20/20	0 vs 0
	8	235/235	OR = 0,49 [0,12; 2,00]	bd	bd

3.3.3.2. Populacja z owrzodzeniami żylnymi

3.3.3.2.1. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania MPFF z PLC/BLF

- Zdarzenia niepożądane**

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF **zwiększa istotnie statystycznie ryzyko** zdarzeń niepożądanych (OR = 1,77 [1,02; 3,07]), nie odnotowano jednak żadnych zdarzeń niepożądanych, które byłyby związane ze stosowaną terapią.

W żadnym badaniu nie raportowano także informacji nt. ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej (≥ 2 przypadki) w grupie MPFF raportowano: nadciśnienie tętnicze (3 przypadki – 5%), zakrzepicę żylną (2 przypadki – 4%), spadek masy ciała (2 przypadki – 3%).

Tabela 41. Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	OI	HER	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Gliński 1999	24	bd	bd	nd	nd	NS	Ś
Saveljev 2002	24	13/62 (21)	7/62 (11)	2,08 [0,77; 5,65]	0,10 [-0,03; 0,23]	bd	Ś
Zuccarelli 2004	24	29/103 (28)	19/99 (19)	1,65 [0,85; 3,19]	0,09 [-0,03; 0,21]	bd	Ś
Metaanaliza	24	42/165 (25)	26/161 (16)	1,77 [1,02; 3,07]	NNH = 10 [5; 191]	0,70	W
Zdarzenia niepożądane ogółem związane z leczeniem							
Roztocil 2003	24	0/82 (0)	0/68 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś

* wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

3.3.3.2.2. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa dla porównania PXF z PLC/BLF

- Zdarzenia niepożądane**

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie PXF w porównaniu z PLC/BLF **nie zwiększa ryzyka** zdarzeń niepożądanych (OR = 1,09 [0,57; 2,11]).

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem obserwowano większy odsetek pacjentów w grupie PXF niż w grupie PLC/BLF (odpowiednio 28% vs 0%), niemniej uzyskany **wynik był niejednoznaczny**, tj. wynik parametru względnego wskazywał na brak znamienych różnic pomiędzy grupami, natomiast wynik parametru bezwzględnego na istotny wzrost ryzyka.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

W żadnym badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnotowano dwa zgony w grupie PXF – autorzy badania nie określili związku przyczynowo - skutkowego pomiędzy zdarzeniem a stosowanym leczeniem.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, spośród których najczęściej w grupie PXF raportowano: dolegliwości ze strony układu pokarmowego (≥ 12 przypadków), uciążliwość leczenia (8 przypadków – 10%), dolegliwości ze strony układu nerwowego (7 przypadków), dolegliwości ze strony układu oddechowego (3 przypadki), infekcje (2 przypadki), ból miejscowy (2 przypadki), zapalenie tkanki łącznej (3 przypadki – 4%).

Tabela 42. Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie	OI	MPFF	PLC/BLF	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH*	G
	[tyg.]	n/N(%)	n/N(%)				
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Belcaro 2002**	24	0/84 (0)	0/88 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd	Ś
Colgan 1990	24	17/38 (45)	14/42 (33)	1,62 [0,65; 4,01]	0,11 [-0,10; 0,33]	0,3	Ś
Falanga 1999	24	9/41 (22)	13/45 (29)	0,69 [0,26; 1,85]	-0,07 [-0,25; 0,11]	bd	Ś
Metaanaliza	24	26/79 (33)	27/87 (31)	1,09 [0,57; 2,11]	0,02 [-0,12; 0,16]	0,21	Ś
Zdarzenia niepożądane ogółem związane z leczeniem							
Arenas 1988	24	5/18 (28)	0/12 (0)	10,19 [0,51; 203,66]	NNH = 4 [2; 21]	bd	Ś

* wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wyn k testu heterogeniczności (TH)

** brak istotnych zdarzeń niepożądanych

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

Uwagi Agencji:

Zidentyfikowano pomyłki w pojedynczych obliczeniach, ale bez wpływu na wnioskowanie.

3.3.3.2.3. Wyniki porównania pośredniego dla porównania MPFF z PXF

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy MPFF a PXF w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w 24-tygodniowym okresie interwencji.

Wyniki analizy jakościowej wskazują, że żadna z terapii nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.

Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego MPFF vs PXF - metodą Buchera

Punkty końcowe	OI	OR [95%CI]				
	[tyg.]	Nb/Nk	MPFF	Nb/Nk	PXF	MPFF vs PXF
AE ogółem	24	165/161	1,77 [1,02; 3,07]	79/87	1,09 [0,57; 2,11]	1,62 [0,69; 3,82]

3.3.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa następujących preparatów:

- zmikronizowana postać diosminy
- pentoksyfilina
- hydroksyetylorutozyd.

W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ww. preparatów.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylną.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących populacji pacjentów przewlekłą niewydolnością żylną.

Tabela 44. Odnalezione analizy ekonomiczne.

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żylną							
Simka 2003	Pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych powstałych w wyniku PNŻ	MPFF + terapia konwencjonalna vs terapia konwencjonalna	+ Analiza kosztów efektywności	6 miesięcy	Francja, płatnik publiczny	Koszty: MPFF + terapia konwencjonalna: 476,5\$ terapia konwencjonalna: 515,4\$ CER: MPFF + terapia konwencjonalna: 1025,2 \$ / wyleczone owrzodzenie terapia konwencjonalna: 1871,9 \$ / wyleczone owrzodzenie	Brak dyskontowani
Gliński 1999, NHS EED 2005	Pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych powstałych w wyniku PNŻ	MPFF + leczenie miejscowe vs leczenie miejscowe	+ Analiza kosztów efektywności	6 miesięcy	Polska, perspektywa społeczna (nie uwzględniono kosztów pośrednich)	Koszty: MPFF + leczenie miejscowe: 1992,20 zł (476,49€) leczenie miejscowe: 2079,27 zł (515,44€) Odsetek pacjentów całkowicie wyleczonych: MPFF + leczenie miejscowe: 46,5% leczenie miejscowe: 27,5% ICER: 839 € / jednostkę efektywności	Brak dyskontowani
Gliński 2001	Pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych powstałych w wyniku PNŻ	MPFF + terapia konwencjonalna vs terapia konwencjonalna	+ Analiza kosztów efektywności	24 tygodnie	Polska	CER MPFF + terapia konwencjonalna: 1026,2 € terapia konwencjonalna: 1871,8 €	Brak dyskontowani

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności diosminy (Diohespan) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) kończyn dolnych oraz w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi (OŻ).

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy oceniano opłacalność diosminy:

- w populacji pacjentów z objawami PNŻ:
 - w porównaniu z odstępianiem od leczenia farmakologicznego (OLF) - podstawowy komparator,
 - w porównaniu z hydroksyetylorutozydem (HR) - dodatkowy komparator,
- w populacji pacjentów z OŻ:

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

- w porównaniu z odstępianiem od leczenia farmakologicznego (OLF) - podstawowy komparator,
- w porównaniu z pentoksyfiliną (PXF) - dodatkowy komparator.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), analizy minimalizacji kosztów (CMA) i analizy kosztów-konsekwencji:

- populacja pacjentów z PNŻ
 - DZ/1000 vs OLF – analiza kosztów-konsekwencji,
 - DZ/1000 vs HR – CMA,
- populacja pacjentów z OŻ
 - DZ/1000 vs OLF – CUA,
 - DZ/1000 vs PXF – CMA.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę kosztów-użyteczności dla owrzodzeń żylnych przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Okres ten odpowiada przeciętnej długości terapii diosminą w PNŻ raportowanej w polskim badaniu ankietowym Chudek 2008.

Dyskontowanie

Nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów gdyż horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku.

Koszty

W obliczeniach wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- pozostałe koszty:
 - koszty hospitalizacji,
 - koszty chirurgicznego oczyszczania rany,
 - koszty plastrów bioaktywnych,
 - koszty antybiotykoterapii,
 - koszty wizyt specjalistycznych.

Koszty leków oceniono na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego i danych sprzedażowych, jako że leki uwzględnione w analizie nie są obecnie refundowane.

Model

Dla populacji pacjentów z PNŻ nie odnaleziono danych pozwalających ocenić wpływ objawów choroby, w tym punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej, na jakość życia. Stadia C2 i C3 PNŻ (w skali CEAP) charakteryzuje podobna jakość życia wg odnalezionych badań, założono zatem, iż początkowe stadia PNŻ nie mają zatem dużego wpływu na jakość życia. Ponadto oceniane interwencje nie wpływają na oczekiwaną długość życia. Dwa powyższe fakty świadczą o braku zasadności przeprowadzania analizy opłacalności w formie analizy kosztów-użyteczności (dla PNŻ). Wobec powyższego analizę ekonomiczną w populacji PNŻ dla porównania diosminy z OLF przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji (diosmina vs OLF w PNŻ).

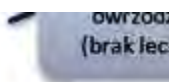
Analizę minimalizacji kosztów dla porównania diosminy z PXF oraz HR przeprowadzono porównując koszty ocenianych interwencji w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Okres ten odpowiada przeciętnej długości

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

terapii diosminą wśród polskich pacjentów. Wyniki tej analizy obejmują koszty całkowite oraz różnicę w kosztach, a także ceny progowe. Oceny niepewności dokonano za pomocą jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Analizę kosztów użyteczności dla porównania diosminy z odstępianiem od leczenia farmakologicznego OŻ przeprowadzono w oparciu o symulacyjny model Markowa składający się z dwóch podstawowych stanów: wyleczone owrzodzenie i niewyleczone owrzodzenie. Przemieszczanie się między tymi stanami modelowano w cyklach miesięcznych na podstawie prawdopodobieństw wyestymowanych z badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Do każdego z wymienionych stanów przypisano odpowiednią użyteczność (ustaloną na podstawie systematycznego przeglądu doniesień naukowych) oraz koszty (oszacowane na podstawie zagranicznych danych o zużyciu zasobów i wyceny świadczeń medycznych w Polsce). Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Rysunek 1. Schemat modelu dla owrzodzeń żylnych.



Kluczowe parametry użyte w modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podst. Tab. 70 AE wnioskodawcy]

Parametr użyty w modelu	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Efektywność terapii						
OR_24ws_MPF	2,70	0,63	Lognormalny	1,77-4,13	MIN / MAX zakresu zmienności	Iloraz szans dla skuteczności DZ/1000 względem OLF
OR_24ws_PXF	2,62	0,85	Lognormalny	1,49-4,62	-	Iloraz szans dla skuteczności PXF względem OLF
HealingRate_24ws_PL	0,44	0,02	Beta	-	-	Skuteczność OLF
RelapseRate	0,17	0,01	Beta	-	0,00	Prawdopodobieństwo nawrotu
TreatmentDiscont Rate	0,00	-	-	-	0,0132	Prawdopodobieństwo przerwania terapii
Użyteczności						
UtilityDifference	0,11	0,05	Beta	-	-	Różnica między użytecznością stanu „wygojone owrzodzenie” i „niewygojone owrzodzenie”
UtilityUlcer	0,64	-	-	-	0,85	Użyteczność stanu „Niewygojone owrzodzenie (leczenie)”
UtilityNoUlcer	0,75	-	-	-	0,90	Użyteczność stanu „Wygojone owrzodzenie”
UtilityDiscont	0,64	-	-	-	0,85	Użyteczność stanu „Niewygojone owrzodzenie (brak leczenia)”
Koszty						
CostsMPFF30 (ex factory)		-	-	-	-	Cena ex-factory opakowania Diohespan 30
CostsMPFF60 (ex factory)		-	-	-	-	Cena ex-factory opakowania

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

factory)						Diohespan 60
CostsPXF (per tablet)		-	-	-	I: 0,86 (NFZ + pacjent) II: 1,03 (NFZ + pacjent)	Cena PXF za tabletkę
DosePXF (tablets per day)	3,00	-	-	-	-	Dzienna dawka PXF
StateCostsUlcer	613,99 (NFZ) 812,48 (NFZ + pacjent)	261,03 (NFZ) 371,33 (NFZ + pacjent)	Gamma	-	-	Koszty stanu „Niewygojone owrzodzenie (leczenie)”
StateCostsNoUlcer	0,00	-	-	-	-	Koszty stanu „Wygojone owrzodzenie”
StateCostsDiscont	613,99 (NFZ) 812,48 (NFZ + pacjent)	261,03 (NFZ) 371,33 (NFZ + pacjent)	Gamma	-	-	Koszty stanu „Niewygojone owrzodzenie (brak leczenia)”
Analiza minimalizacji kosztów						
DrugCostsHR		-	-	-	1,47 (NFZ + pacjent)	Cena HR za tabletkę
DoseHR1	2	-	-	-	-	Dzienna dawka HR (pierwsze 14 dni)
DoseHR2	1	-	-	-	-	Dzienna dawka HR (po 14 dniach)
LengthOfTreatment_CMA	5	-	-	3,9-5,6	MIN / MAX zakresu zmienności	Średni czas trwania leczenia w PNŻ

Ograniczenia według wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w analizie ekonomicznej.

Przewlekła niewydolność żylna

- W analizie efektywności klinicznej stwierdzono różnice w efektywności między diosminą a odstępianiem od leczenia farmakologicznego. Ocena terapii powinna zatem brać pod uwagę również uzyskiwane efekty, jednak raportowane w badaniach punkty końcowe nie mają przełożenia na jakość życia, zatem nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów użyteczności. Z tego względu analizę dla porównania diosminy z odstępianiem od leczenia farmakologicznego przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji.
- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Horyzont ten jest zgodny z odnalezionymi danymi dotyczącymi średniego czasu stosowania diosminy przez polskich pacjentów.
- Hydroksyetylorutozyd jest lekiem nier refundowanym w Polsce, z tego względu jego cena nie jest regulowana i może się zmieniać dynamicznie. W analizie przyjęto koszty oszacowane na podstawie danych sprzedażowych za rok 2012.
- Jako że hydroksyetylorutozyd nie jest finansowany ze środków publicznych, porównanie z HR zostało przeprowadzone jedynie w celach poglądowych.

Owrzodzenia żyłne

- Analizę dla OŻ przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym ze względu na brak danych pozwalających przeprowadzić wiarygodne modelowanie w dłuższym horyzoncie.
- Horyzont uwzględnionych badań klinicznych wynosił maksymalnie 24 tygodnie. Ze względu na brak danych o średnim czasie potrzebnym do wyleczenia owrzodzenia wyniki ekstrapolowano na roczny horyzont czasowy przyjmując stałe prawdopodobieństwo wyleczenia. Podejście takie może odbiegać od rzeczywistych efektów terapeutycznych.
- W analizie podstawowej dla OŻ założono brak przerywania terapii. Oszacowany na podstawie badań klinicznych odsetek przerywających terapię ma ograniczoną wiarygodność. Wpływ przyjęcia oszacowanego odsetka na wyniki zbadano w ramach analizy wrażliwości.
- Ze względu na fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie oceniające częstość występowania nawrotów u pacjentów stosujących leki uwzględnione w niniejszej analizie, w celu określenia częstości

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

występowania nawrotów owrzodzeń uwzględniano wszystkie badania, bez względu na oceniane w nich interwencje.

- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Horyzont ten jest zgodny z odnalezionymi danymi dotyczącymi średniego czasu stosowania diosminy przez polskich pacjentów.
- Pentoksyfilina jest lekiem nier refundowanym w Polsce, z tego względu jej cena nie jest regulowana i może się zmieniać dynamicznie. W analizie przyjęto koszty oszacowane na podstawie danych sprzedażowych za rok 2012.
- Jako że pentoksyfilina nie jest finansowana ze środków publicznych, porównanie z PXF zostało przeprowadzone jedynie w celach poglądowych.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Należy mieć na uwadze, iż komparatory wybrane przez wnioskodawcę są nier refundowane. Obecnie nie ma refundowanych komparatorów w danym wskazaniu.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Technika analityczna została dobrana do wybranych komparatorów i wskazań.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz wspólnej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Można było rozważyć przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta gdyż obecnie wszystkie koszty na leczenie farmakologiczne we wnioskowanych wskazaniach ponosi pacjent.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Uzasadniono wybranie odpowiednio krótszego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model utworzono wykorzystując język programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel. pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez co najmniej:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami (w zakresie, w jakim jest to możliwe, w zależności od dostępności źródeł).

Wnioskodawca poinformował o przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu oraz o przeprowadzeniu walidacji konwergencji.

Model został stworzony prawidłowo, bez błędów mających znaczący wpływ wyniki analizy.

Należy mieć jednak na uwadze, iż dowody dotyczące skuteczności analizowanych interwencji są umiarkowanej jakości i modelowanie na ich podstawie oraz otrzymane wyniki obarczone są dużą dozą niepewności. Również dane kosztowe nierfundowanych komparatorów mogą odbiegać od rzeczywistości.

W analizie wnioskodawcy znajdują się rozbieżności dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących owrzodzeń żylnych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki dla przewlekłej niewydolności żyłnej

Analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-konsekwencji dla porównania DZ/1000 z OLF,
- analizy minimalizacji kosztów dla porównania DZ/1000 z HR.

Diosmina vs OLF

Koszty dotyczą 5-miesięcznego horyzontu czasowego. Dodatkowo oszacowano współczynniki kosztów efektywności (CER). Oszacowania te przeprowadzone zostały w oparciu o wyniki LY (lata życia).

Lata życia nie były odrębnie modelowane – w badaniach randomizowanych nie raportowano zgonów, brak też dowodów, że porównywane interwencje wpływają na śmiertelność. W obliczeniach przyjęto, że wartość LY dla wszystkich rozważanych porównań w 5-miesięcznym horyzoncie równa jest 5/12 (wszyscy pacjenci przeżywają pełne 5 miesięcy terapii).

Tabela 47. Analiza kosztów-konsekwencji dla PNŻ, wyniki ekonomiczne [na podst. Tab. 45, Tab. 46 AE wnioskodawcy]

Interwencja	Lata życia [LY]	Koszty [PLN]	CER [PLN/LY]
Perspektywa NFZ			
DZ/1000	5/12		
OLF	5/12	0	0
Perspektywa NFZ + pacjent			
DZ/1000	5/12		
OLF	5/12	0	0

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł z obu perspektyw 0 PLN.

Diosmina vs hydroksyetylorutozyd

Tabela 48. Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs HR, przewlekła niewydolność żylna [na podst. Tab. 47 AE wnioskodawcy]

Interwencja	Lata życia [LY]	Koszty [PLN]	CER [PLN/LY]
Perspektywa NFZ			
DZ/1000	5/12	[]	[]
HR	5/12	[]	[]
DZ/1000 vs HR	0	[]	-
Perspektywa NFZ + pacjent			
DZ/1000	5/12	[]	[]
HR	5/12	[]	[]
DZ/1000 vs HR	0	[]	-

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia hydroksyetylorutozydem wyniósł [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej. Różnica w kosztach stosowania wynosi [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej wskazując, że terapia DZ/1000 jest droższa niż terapia HR.

Wyniki dla owrzodzeń żylnych

Analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności dla porównania DZ/1000 z OLF,
- analizy minimalizacji kosztów dla porównania DZ/1000 z PXF.

Diosmina vs OLF

Tabela 49. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania DZ/1000 vs OLF dla owrzodzeń żylnych [na podst. Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52 AE wnioskodawcy]

Efekty zdrowotne	DZ/1000	OLF
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,702 [0,660; 0,761]	0,682 [0,654; 0,721]

Tabela 50. Zestawienie kosztów dla porównania DZ/1000 vs OLF dla owrzodzeń żylnych [na podst. Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52 AE wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	DZ/1000	OLF
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty leków [PLN]	132	0
Pozostałe koszty [PLN]	3240	4617
Koszty łączne [PLN]	3372 [1 228; 6 625]	-1 245 [-2 841; -282]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty leków [PLN]	189	0
Pozostałe koszty [PLN]	4284	6106
Koszty łączne [PLN]	4 473 [1 527; 9 539]	6 106 [1 921; 12 986]

Tabela 51. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania DZ/1000 vs OLF dla owrzodzeń żylnych [na podst. Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52 AE wnioskodawcy]

Parametr	vs OLF
Różnica wyników zdrowotnych	0,020 [0,006; 0,041]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	-1 245 [-2 841; -282]
ICUR [zł/QALYG]	DZ/1000 dominuje/6 552*

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	-1 632 [-3 636; -281]
ICUR [zł/QALYG]	DZ/1000 dominuje/9 360*

* Uwzględnione jedynie koszty leków

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość w rocznym horyzoncie czasowym wyniosła 0,702 QALY dla DZ/1000 i 0,682 QALY dla OLF, a różnica pomiędzy DZ/1000 a OLF wyniosła 0,020 QALY na korzyść diosminy.

Z perspektywy płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii DZ/1000 wyniósł 3 372 PLN, natomiast koszt terapii OLF wyniósł 4 617 PLN. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy terapiami DZ/1000 i OLF wyniosła - 1 245 PLN.

Z perspektywy wspólnej w rocznym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii DZ/1000 wyniósł 4 473 PLN, natomiast koszt terapii OLF wyniósł 6 106 PLN. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy terapiami DZ/1000 i OLF wyniosła -1 632 PLN.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej terapia DZ/1000 jest terapią dominującą nad OLF – jest tańsza i bardziej skuteczna. W przypadku uwzględnienia jedynie kosztów leku koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY w porównaniu do OLF w przypadku terapii DZ/1000 wynosi 6 552 PLN z perspektywy płatnika publicznego i 9 360 PLN z perspektywy wspólnej.

Diosmina vs pentoksyfilina

Tabela 52. Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne [na podst. Tab. 53 AE wnioskodawcy]

Interwencja	Lata życia [LY]	Koszty [PLN]	CER [PLN/LY]
Perspektywa NFZ			
DZ/1000	5/12	■	■
PXF	5/12	■	■
DZ/1000 vs PXF	0	■	-
Perspektywa NFZ + pacjent			
DZ/1000	5/12	■	■
PXF	5/12	■	■
DZ/1000 vs PXF	0	■	-

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł ■ PLN, natomiast z perspektywy wspólnej ■ PLN. Koszt leczenia pentoksyfiliną wyniósł ■ PLN z perspektywy NFZ oraz ■ PLN z perspektywy wspólnej. Różnica w kosztach stosowania wynosi ■ PLN z perspektywy NFZ oraz ■ PLN z perspektywy wspólnej wskazując, że terapia DZ/1000 jest tańsza niż terapia PXF.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ceny progowe, czyli ceny zbytu netto opakowań preparatu Diohespan (DZ/1000), przy których dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności (dot. DZ/1000 vs OLF) lub cena, przy której koszty terapii z zastosowaniem obu porównywanych interwencji są równe (dot. DZ/1000 vs PXF oraz DZ/1000 vs HR) przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie kosztów-konsekwencji (porównanie DZ/1000 vs OLF) nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej. Założono, że pacjenci stosują opakowanie Diohespan 60, natomiast cenę progową dla opakowania Diohespan 30 wyznaczono jako połowę ceny opakowania Diohespan 60.

Tabela 53. Wyniki analizy progowej

Porównanie	Cena progowa zbytu netto [zł]	
	Diohespan 30	Diohespan 60
DZ/1000 vs HR	12,61	25,21
Perspektywa płatnika publicznego		
DZ/1000 vs OLF	884,82	1 769,64
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
DZ/1000 vs OLF	689,13	1 378,25
DZ/1000 vs PXF	32,11	64,21

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przewlekła niewydolność żylna

Tabela 54. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna [na podst. Tab. 55 AE wnioskodawcy]

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Koszt HR ()	Wartość wyznaczona na podstawie danych z aptek internetowych (1,47 zł za tabletkę)	Wartość wyznaczona Ceny opakowań preparatów HR są zróżnicowane w zależności od źródła danych i typu opakowania. W ramach analizy podstawowej przyjęto średni koszt wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości uzyskane na podstawie innych źródeł danych.
2a	Średni czas trwania leczenia (5 miesięcy)	4 miesiące	Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu dla diosminy. W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki analizy uwzględniono skrajne wartości.
2b		6 miesięcy	

Tabela 55. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna [na podst. Tab. 56, Tab. 68 AE wnioskodawcy]

Terapia	Kategoria	Scenariusz			
		podstawowy	1	2a	2b
Perspektywa NFZ					
DZ/1000	Koszty [zł]				
	CER				
OLF	Koszty [zł]				
	CER				
HR	Koszty [zł]				
	CER				
DZ/1000 vs HR	Koszty [zł]				
Perspektywa wspólna					
DZ/1000	Koszty [zł]				
	CER				
OLF	Koszty [zł]				
	CER				
HR	Koszty [zł]				
	CER				
DZ/1000 vs HR	Koszty [zł]				

W przypadku przyjęcia alternatywnej ceny za tabletkę HR terapia DZ/1000 jest tańsza od terapii HR, w pozostałych analizowanych scenariuszach terapia DZ/1000 jest droższa niż odstąpienie od leczenia farmakologicznego oraz droższa niż terapia HR.

Tabela 56. Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna [na podst. Tab. 57 AE wnioskodawcy]

Terapia	Opakowanie	Scenariusz			
		podstawowy	1	2a	2b
Perspektywa NFZ					
DZ/1000	Diohespan 30	12,61	36,87	12,89	12,42
	Diohespan 60	25,21	73,75	25,78	24,83

Owrzodzenia żylne:**Diosmina vs OLF**

Tabela 57. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, owrzodzenia żylne [na podst. Tab. 58 AE wnioskodawcy]

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Efektywność terapii	Wartość minimalna	W analizie podstawowej wartości ilorazów szans określono na podstawie średnich wyników analizy efektywności klinicznej. W

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

1b		Wartość maksymalna	analizie wrażliwości uwzględniono ilorazy szans wyznaczone przy założeniu, że przyjmują one krańcowe wartości (krańce 95% przedziału ufności)
2	Prawdopodobieństwo nawrotu (17,3%)	0%	W analizie wrażliwości uwzględniono wariant zakładający zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu owrzodzenia w celu zbadanie wyników analizy w przypadku traktowania każdego przypadku nawrotu owrzodzenia jako nowego zdarzenia, podlegającego odrębnemu leczeniu
3	Prawdopodobieństwo przerwania terapii (0%)	1,32%	W analizie podstawowej założono brak przerywania terapii ze względu na ograniczoną wiarygodność wyznaczonego odsetka przerywających terapię oraz prawdopodobnie niewielki jego wpływ na wyniki analizy. Wyznaczony odsetek uwzględniono w analizie wrażliwości.
4	Użyteczności stanów zdrowia Niewygojone owrzodzenie - 0,64 Wygojone owrzodzenie - 0,75	Niewygojone owrzodzenie - 0,8 Wygojone owrzodzenie - 0,95	Odnaleziono dwa alternatywne źródła danych. W analizie podstawowej uwzględniono dane z publikacji Michaels 2009 jako, że uzyskane one zostały za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz są spójne z innym źródłem danych (Iglesias 2006). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło danych.
5	Koszt stanów „niewygojone owrzodzenie” (tylko perspektywa NFZ i pacjentów) - 825,83	1131,24	Odnaleziono alternatywne źródło danych. W analizie podstawowej uwzględniono koszty oszacowane na podstawie danych NFZ zużycia zasobów raportowanego w odnalezionych publikacjach. W analizie wrażliwości przyjęto średni koszt leczenia pięciu pacjentów z owrzodzeniami

Tabela 58. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żyłne [na podst. Tab. 59 AE wnioskodawcy]

Terapia	Kategoria	Scenariusz						
		Podstawowy	1a	1b	2	3	4	5
Perspektywa NFZ								
DZ/1000	Koszty [zł]	3 372	3 945	2 884	3 192	3 384	3 372	nd
	QALY	0,702	0,694	0,709	0,705	0,702	0,885	nd
OLF	Koszty [zł]	4 617	4 617	4 617	4 484	4 627	4 617	nd
	QALY	0,682	0,682	0,682	0,684	0,682	0,858	nd
DZ/1000 vs OLF	Koszty [zł]	-1 245	-672	-1 733	-1 292	-1 243	-1 245	nd
	QALY	0,020	0,012	0,027	0,021	0,020	0,028	nd
	ICUR	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	nd
Perspektywa wspólna								
DZ/1000	Koszty [zł]	4 473	5 233	3826	4 234	4 489	4 473	6 058
	QALY	0,702	0,694	0,709	0,705	0,702	0,885	0,702
OLF	Koszty [zł]	6 106	6 106	6 106	5 929	6 118	6 106	8 364
	QALY	0,682	0,682	0,682	0,684	0,682	0,858	0,682
DZ/1000 vs OLF	Koszty [zł]	-1 632	-873	-2 280	-1 695	-1 629	-1 632	-2 306
	QALY	0,020	0,012	0,027	0,021	0,020	0,028	0,020
	ICUR	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje

We wszystkich analizowanych scenariuszach terapia DZ/1000 jest tańsza i bardziej skuteczna niż OLF.

Tabela 59. Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żyłne [na podst. Tab. 60 AE wnioskodawcy]

Terapia	Kategoria	Scenariusz						
		Podstawowy	1a	1b	2	3	4	5
Perspektywa NFZ								
DZ/1000 vs OLF	Diohespan 30	884,82	449,64	1 394,00	963,10	886,91	1 092,66	nd
	Diohespan 60	1 769,64	899,28	2 788,00	1 926,19	1 773,82	2 185,32	nd
Perspektywa wspólna								
DZ/1000 vs OLF	Diohespan 30	689,13	350,40	1 087,25	750,33	690,76	834,62	800,61
	Diohespan 60	1 378,25	700,79	2 174,50	1 500,66	1 381,52	1 669,24	1 601,21

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Diosmina vs pentoksyfilina

Tabela 60. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne [na podst. Tab. 60 AE wnioskodawcy]

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Koszt PXF ()	Wartość wyznaczona na podstawie danych z medycyny praktycznej (0,86 zł za tabletkę)	Ceny opakowań preparatów PXF są zróżnicowane w zależności od źródła danych i typu opakowania. W ramach analizy podstawowej przyjęto średni koszt wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości uzyskane na podstawie innych źródeł danych.
1b		Wartość wyznaczona na podstawie danych z aptek internetowych (1,03 zł za tabletkę)	
2a	Średni czas trwania leczenia (5 miesięcy)	4 miesiące	Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu dla diosminy. W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki analizy uwzględniono skrajne wartości.
2b		6 miesięcy	

Tabela 61. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne [na podst. Tab. 60, Tab. 69 AE wnioskodawcy]

Terapia	Kategoria	Scenariusz				
		podstawowy	1a	1b	2a	2b
Perspektywa NFZ						
DZ/1000	Koszty [zł]					
	CER					
PXF	Koszty [zł]					
	CER					
DZ/1000 vs PXF	Koszty [zł]					
Perspektywa wspólna						
DZ/1000	Koszty [zł]					
	CER					
PXF	Koszty [zł]					
	CER					
DZ/1000 vs PXF	Koszty [zł]					

We wszystkich analizowanych scenariuszach terapia DZ/1000 jest tańsza niż terapia PXF

Tabela 62. Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne [na podst. Tab. 60 AE wnioskodawcy]

Terapia	Kategoria	Scenariusz				
		podstawowy	1a	1b	2a	2b
Perspektywa wspólna						
DZ/1000 vs PXF	Diohespan 30	32,11	61,43	74,38	32,11	32,11
	Diohespan 60	64,21	122,87	148,75	64,21	64,21

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji potwierdzają kierunki wnioskowania otrzymane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności diosminy (Diohespan) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) kończyn dolnych oraz w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi (OŻ).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), analizy minimalizacji kosztów (CMA) i analizy kosztów-konsekwencji: w populacji pacjentów z PNŻ dla porównania DZ/1000 vs OLF wykonano analizę kosztów-konsekwencji, natomiast dla porównania DZ/1000 vs HR przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w populacji pacjentów z OŻ dla porównania DZ/1000 vs OLF wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast dla porównania DZ/1000 vs PXF przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Analizę kosztów-użyteczności dla owrzodzeń żylnych przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym natomiast analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Analiza została przeprowadzona z perspektywy wspólnej oraz NFZ.

Wyniki dla przewlekłej niewydolności żyłnej

Diosmina vs OLF

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł z obu perspektyw 0 PLN.

Diosmina vs hydroksyetylorutozyd

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia hydroksyetylorutozydem wyniósł [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej. Różnica w kosztach stosowania wynosi [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej wskazując, że terapia DZ/1000 jest droższa niż terapia HR.

Wyniki dla owrzodzeń żylnych

Diosmina vs OLF

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej terapia DZ/1000 jest terapią dominującą nad OLF – jest tańsza i bardziej skuteczna. W przypadku uwzględnienia jedynie kosztów leku koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY w porównaniu do OLF w przypadku terapii DZ/1000 wynosi 6 552 PLN z perspektywy płatnika publicznego i 9 360 PLN z perspektywy wspólnej.

Diosmina vs pentoksyfilina

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia pentoksyfiliną wyniósł [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej. Różnica w kosztach stosowania wynosi [] PLN z perspektywy NFZ oraz [] PLN z perspektywy wspólnej wskazując, że terapia DZ/1000 jest tańsza niż terapia PXF.

Ceny progowe zależą od przyjętego komparatora i zostały przedstawione w rozdziale 4.5.2.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają stabilność przedłożonego modelu.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych diosminy (Diohespan) w populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych i/lub w populacji pacjentów z owrzodzeniami powstałymi w wyniku przebiegu przewlekłej niewydolności żylnych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej dla produktów leczniczych Diohespan zostały oparte o dane epidemiologiczne, zaczerpnięte z publikacji Kielar 2012 i Kielar 2013. Na podstawie tych danych możliwe było oszacowanie rozpowszechnienia w populacji polskiej przewlekłej niewydolności żylnych (PNŻ) w poszczególnych grupach wiekowych. Dodatkowo, na podstawie publikacji Chudek 2008 przedstawiono liczebności pacjentów z PNŻ zgodne ze stanem zaawansowania choroby wg klasyfikacji CEAP, w tym czynnych owrzodzeń (C6).

Obraz kliniczny przedmiotowego problemu zdrowotnego (Patrz – Rozdz. 2.3) wskazuje na fakt, że tylko część pacjentów z PNŻ poddawana jest aktywnemu leczeniu (zachowawczemu lub inwazyjnemu). Informacje pozwalające na oszacowanie wielkości tej populacji uzyskano z danych sprzedażowych IMS dotyczących substancji diosmina, pentoksyfilina oraz hydroksyetylorutozyd. Dane te uwzględniają również sprzedaż leku w innych poza wnioskowanymi wskazaniach, w których zarejestrowane są wymienione substancje, w tym np. żylaki odbytu czy też zaburzenia ukrwienia mózgu. W związku z tym wnioskodawca podkreśla, że liczebność populacji leczonej jest z dużym prawdopodobieństwem zawyżona. Do oszacowania liczby pacjentoterapii konieczne było również zdefiniowanie średnich dobowych dawek analizowanych leków (odpowiednio: 1000 mg dla diosminy zmikronizowanej, diosminy w skojarzeniu z hesperydyną, pentoksyfiliny doustnej oraz hydroksyetylorutozydu w ciągu pierwszego miesiąca terapii 600 mg dla diosminy niezmicronizowanej, oraz 300 mg – pozajelitowej oraz 1000 mg dla hydroksyetylorutozydu przez pierwszy miesiąc stosowania, a następnie 500 mg. Przeciętną długość trwania terapii ustalono dla wszystkich substancji na 5 miesięcy.

Uwagi AOTM:

- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono subpopulacji pacjentów z czynnymi owrzodzeniami żylnymi o etiologii innej niż PNŻ. Odsetek tych pacjentów został oszacowany przez eksperta klinicznego na ok. 20% wszystkich pacjentów z owrzodzeniem żylnym (Konsultant Wojewódzki w dz. angiologii, prof. Ireneusz Nawrot).
- Sugestia wnioskodawcy odnosząca się do możliwości przeszacowania liczebności populacji leczonej wydaje się niezasadna, pomimo uwzględnienia w analizie subpopulacji pacjentów leczonych analizowanymi substancjami z powodu rozpoznań innych niż PNŻ. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w analizie danych sprzedażowych produktów stosowanych w PNŻ analizowano tylko wybrane produkty lecznicze zawierające przedmiotową substancję – pominięto inne poza lekami Diohespan produkty, zawierające diosminę zmikronizowaną. Oznacza to możliwość znacznego niedoszacowania populacji leczonej. Powyższe przypuszczenie znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych, w związku z czym przedstawione w BIA wnioskodawcy oszacowania, należy traktować z dużą ostrożnością.
- Badanie przedstawione w publikacjach Kielar 2012, Kielar 2013 obejmuje populację o relatywnie niskiej liczebności pacjentów, zamieszkujących jedną z dzielnic Warszawy, co może powodować ryzyko błędu standardowego wynikającego m.in. z podobnego stylu życia oraz narażenia na podobne czynniki ryzyka, co tym samym zmniejsza wiarygodność przedłożonych oszacowań. Jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że Agencja nie zidentyfikowała alternatywnych, bardziej wiarygodnych źródeł danych w przedmiotowym zakresie.

Perspektywa

W analizie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej, tj. uwzględniając koszty ponoszone przez NFZ oraz przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W BIA wnioskodawcy przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015 – 2017.

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz istniejący – obrazuje sytuację, w której płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z lekami stosowanymi w leczeniu PNŻ ze względu na brak refundacji. Całkowity koszt farmakoterapii ponoszony jest przez pacjenta.

Scenariusz nowy – diosmina jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu chorych z objawami PNŻ i/lub z owrzodzeniami żylnymi w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty jednostkowe produktów leczniczych:
 - diosmina (zmikronizowana i niezmikronizowana),
 - hydroksyetylorutozyd,
 - pentoksyfilina.

W analizie uwzględniono również kwotę oszczędności, wynikającą z zastosowania diosminy u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi.

Pominięto natomiast pozostałe kategorie kosztów, w tym koszty leczenia działań niepożądanych. Ze względu na specyfikę terapii diosminą, stosowaną jako leczenie zachowawcze, wymienione kategorie kosztowe będą stanowiły prawdopodobnie koszty nieróżniące.

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

Kluczowe założenia

Ze względu na fakt, że we wskazaniu przewlekła niewydolność żylna nie ma obecnie żadnego refundowanego preparatu, produkty lecznicze Diohespan (diosmina) mają być dostępne w ramach nowej grupy limitowej. Diohespan będzie dostępny w aptece na receptę z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta. Wnioski refundacyjne zawierają propozycję instrumentu dzielenia ryzyka,

Najważniejsze założenia, jakie wykorzystano do oszacowań przedłożonych w BIA wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Założenia przyjęte w analizie wnioskodawcy

Zmienna	Założenie	Źródło	
Przeciętny czas trwania terapii diosminą	5 miesięcy	Chudek 2008	
Przeciętny czas trwania terapii pentoksyfiliną	5 miesięcy	założenie własne oparte o dane dla diosminy (Chudek 2008)	
Przeciętny czas trwania terapii hydroksyetylorutozydem	5 miesięcy	założenie własne oparte o dane dla diosminy (Chudek 2008)	
Odsetek, o jaki wzrośnie zużycie diosminy wśród wybranej populacji po podjęciu decyzji o jej refundacji	20%	założenie własne autorów BIA wnioskodawcy*	
Odsetek pacjentów, którzy przejdą na terapię diosminą refundowaną	50%	założenie własne autorów BIA wnioskodawcy*	
Oszczędności w przeliczeniu na pacjenta wynikające z rozpoczęcia terapii diosminą refundowaną wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z owrzodzeniami żylnymi	NFZ	574,00 PLN	analiza ekonomiczna wnioskodawcy
	NFZ + pacjent	759,02 PLN	analiza ekonomiczna wnioskodawcy

*oparte o dane sprzedażowe substancji cetyryzyna

Uwaga Agencji

Kwota oszczędności przypadająca na jednego pacjenta, wynikająca z leczenia owrzodzeń pacjentów w stanie C6 wykazana w analizie wnioskodawcy (574,00 PLN z perspektywy NFZ oraz 759,02 PLN z perspektywy wspólnej) nie została uwzględniona w żadnej z kategorii kosztowych scenariusza istniejącego. Oznacza to, że w scenariuszu nowym zidentyfikowano oszczędności wynikające ze skrócenia

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

czasu trwania leczenia owrzodzeń, natomiast nie wskazano wielkości kosztów, jakie obecnie są ponoszone z tego tytułu, zarówno przez NFZ jak i przez pacjenta. Powyższa uwaga nie ma jednak wpływu na ostateczne wyniki oraz kierunek wnioskowania z analizy, a stanowi jedynie wynik weryfikacji konstrukcji załączonego przez wnioskodawcę modelu.

Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

W ramach BIA wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, która testowała wpływ zmienności dwóch parametrów na wyniki analizy:

- 1) Udział refundowanej diosminy zmikronizowanej wśród wszystkich preparatów diosminy zmikronizowanej;
- 2) Wzrost sprzedaży diosminy zmikronizowanej po wprowadzeniu refundacji preparatu Diohespan.

W ramach przyjętych wariantów obliczeniowych ustalono minimalny i maksymalny poziom wydatków, jakie będą ponoszone w przypadku włączenia preparatu Diohespan na listę leków refundowanych, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

Tabela 64. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie zakresu zmienności
Udział diosminy zmikronizowanej refundowanej wśród wszystkich preparatów diosminy zmikronizowanej	A0	50%	nd
	A1	40%	Minimalna wartość uzyskana na podstawie analizy sprzedaży cetyryzyny
	A2	60%	Maksymalna wartość uzyskana na podstawie analizy sprzedaży cetyryzyny
Wzrost sprzedaży diosminy zmikronizowanej po wprowadzeniu refundacji preparatu Diohespan	B0	20%	nd
	B1	0%	Skłonność lekarzy do przepisywania leków nierefundowanych oraz akceptowalna przez pacjentów cena preparatów OTC mogą spowodować, że sprzedaż diosminy nie wzrośnie po pojawieniu się preparatu refundowanego

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- „Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono na podstawie polskich badań epidemiologicznych. Przedstawiona liczba chorych z przewlekłą niewydolnością żylną może być zawyżona w stosunku do liczby osób z rozpoznaną PNŻ ze względu na metodykę wykorzystanych badań epidemiologicznych.
- Liczbę pacjentów z PNŻ leczonych farmakologicznie ustalono na podstawie danych sprzedażowych dla diosminy, pentoksyfiliny i hydroksyetylorutozydu. Ograniczenie się do tych trzech leków może powodować, że część pacjentów stosujących inne substancje czynne nie została uwzględniona w szacunkach. Odnosząc się jednak do zakresu opcji terapeutycznych przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego, wydaje się jednak że skala tego niedoszacowania nie jest duża. Dużo większe znaczenie może mieć założenie, że cała sprzedaż wymienionych leków odpowiada pacjentom z PNŻ. Prawdopodobnie przedstawiona liczba osób leczonych jest tym samym zawyżona, brak jest dowodów pozwalających ocenić skalę tego przeszacowania.
- W analizie przyjęto założenie o 20% wzroście sprzedaży diosminy po wprowadzeniu refundacji preparatu Diohespan. Oszacowania tego dokonano na podstawie szacunkowego odsetka pacjentów skłonnych jedynie do zakupu leku refundowanego na podstawie analogicznej grupy pacjentów leczonych cetyryzyną. Brak jest innych wiarygodnych danych pozwalających oszacować potencjalny wzrost sprzedaży diosminy.
- Podobnie brak jest wiarygodnych źródeł pozwalających oszacować odsetek pacjentów obecnie leczonych diosminą, którzy w przypadku refundacji Diohespanu zmieniliby terapię na ten lek. W analizie przyjęto, że co drugi chory zamiast preparatu nierefundowanego stosowałby preparat refundowany. Oszacowania tego dokonano na podstawie dynamiki sprzedaży leku cetyryzyna, który jest dostępny, podobnie jak diosmina w scenariuszu nowym, zarówno w formie preparatów dostępnych w aptece bez recepty, jak i w formie preparatów refundowanych.
- Prognozę sprzedaży leków uwzględnionych w analizie przeprowadzono na podstawie prognozy trendów sprzedaży obserwowanych w poprzednich latach. Należy mieć świadomość, że każda zmiana w otoczeniu związana z wprowadzeniem nowych terapii, zmiany zasad finansowania świadczeń medycznych czy zmiany innych regulacji prawnych mogą spowodować zaburzenia na modelowanym rynku, lub wręcz zmianę obserwowanych trendów.

- Nie jest jasne w jaki sposób konkurencja preparatu refundowanego (Diohespan) i nierefundowanego (Diohespan Max) wpłynie na poziom sprzedaży obu leków. W analizie pominięto kwestie związane m.in. z czynnikami marketingowymi i założono, że obecna sprzedaż diosminy oddaje zapotrzebowanie na ten lek.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Szacunki dotyczące rozpowszechnienia PNŻ w populacji polskiej oparto na danych z badania epidemiologicznego Kielar 2012 i Kielar 2013, które obejmuje 3 656 osób zamieszkujących jedną z dzielnic Warszawy. Są to mało wiarygodne dane, silnie narażone na wystąpienie błędów systematycznego (m.in. jednolita populacja pod względem stylu życia, narażenia na czynniki środowiskowe (fizyczne i chemiczne), podobny dostęp do usług opieki zdrowotnej itd.). Niemniej jednak, z powodu braku dostępu do bardziej wiarygodnych danych, wykorzystane przez autorów BIA wnioskodawcy źródło danych epidemiologicznych uznano za właściwe. Dokonane na ich podstawie oszacowania należy jednak traktować z ostrożnością.
- Dane sprzedażowe (liczba sprzedanych DDD), na których oparto oszacowania populacji docelowej dla refundowanego produktu Diohespan, dotyczące aktualnego zużycia diosminy, stanowią wiarygodne źródło. Niemniej jednak w BIA wnioskodawcy przedstawiono dane jedynie dla dotychczasowej sprzedaży produktów Diohespan. Pominięto jednocześnie dane dla 6 pozostałych produktów zawierających diosminę w postaci zmikronizowanej (Aflavic, DIH, DIH max, Diosminex, Diosminex max, Pelethrocine⁴) dopuszczonych do obrotu na terytorium RP, których udziały w rynku może przejąć Diohespan po wydaniu decyzji o jego refundacji. W związku z powyższym liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej substancji uznano za znacznie niedoszacowaną. Z powodu braku dostępu do danych sprzedażowych ww. produktów, Agencja przeprowadziła obliczenia własne oparte na oszacowaniach ekspertów klinicznych.
- Założenia dotyczące odsetka o jaki wzrośnie zużycie diosminy wśród pacjentów z populacji docelowej po wydaniu decyzji o jej refundacji oraz dotyczące odsetka pacjentów, którzy przejdą na terapię diosminą refundowaną zostało oparte na danych sprzedażowych innej substancji czynnej (cetyryzyna), która dostępna jest zarówno na rynku leków refundowanych (w ramach grupy limitowej 207.1) jak i nierefundowanych. Wykorzystanie w obliczeniach trendów sprzedażowych charakterystycznych dla substancji czynnej stosowanej w innym wskazaniu wiąże się z niepewnością oszacowań dla diosminy, z którego to powodu należy zachować szczególną ostrożność w interpretacji przedłożonych przez wnioskodawcę wyników analizy.
- Wg autorów BIA wnioskodawcy rozpoczęcie terapii diosminą generuje wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z owrzodzeniami żylnymi oszczędności dla NFZ oraz pacjenta wynikające z poprawy stanu zdrowia chorych, a tym samym zmniejszenia kosztów świadczeń pozalekowych. Należy przy tym zaznaczyć, że oszczędności te są oszacowane dla całej subpopulacji nowo leczonych pacjentów znajdujących się w stanie C6 co sugeruje, że wszyscy pacjenci z owrzodzeniem żylnym osiągną korzyść zdrowotną, prowadzącą do całkowitej redukcji kosztów wynikających z leczenia owrzodzeń.
- W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich kategorii kosztowych niezbędnych do wiarygodnej oceny realnego wpływu refundacji diosminy na budżet NFZ wśród pacjentów z PNŻ. Nie uwzględniono np. kosztów leczenia działań niepożądanych czy też porad specjalistycznych. Jako że terapia diosminą jest uznawana za leczenie zachowawcze (wspomagające), brak jest możliwości oszacowania jej realnego wpływu na stan zdrowia pacjentów, a tym samym koszty związane ze świadczeniami nielekowymi.

⁴ Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 65. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Oszacowania przedłożone przez wnioskodawcę wydają się zaniżone względem realnej populacji docelowej. Obliczenia oparto o dane sprzedażowe leków Diohespan, z pominięciem pozostałych produktów zawierających diosminę zmikronizowaną, co znacznie ogranicza realną liczebność. Opinie uzyskane od ekspertów klinicznych sugerują znacznie wyższą od oszacowanej liczebność przedmiotowej populacji. Szczegółowy komentarz – patrz Rozdz. 5.1.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy analizy obejmuje 3 lata (2015 – 2017).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia kosztowe przyjęte względem substancji stanowiących technologie alternatywne oraz nielekowych świadczeń medycznych są zgodne ze stanem aktualnym na dzień złożenia niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udział diosminy refundowanej wśród wszystkich preparatów diosminy zmikronizowanej oraz przyrost wolumenu sprzedaży diosminy ogółem w przypadku refundacji zostały oszacowane na podstawie trendów sprzedażowych innego preparatu (cetyryzyna), co obarcza oszacowania ryzykiem błędu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ nie dysponuje danymi pozwalającymi na weryfikację założeń BIA – brak jest komparatorów refundowanych w ocenianym wskazaniu. Ponadto, owrzodzenia żylna nie są przyporządkowane <i>stricte</i> do żadnego z rozpoznań wg ICD-10.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Wszystkie zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy błędy oraz nieścisłości omówiono w rozdz. 5.1.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	10 000 000
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 2015: 8 689 000
	Rok 2016: 8 734 000
	Rok 2017: 8 780 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ¹	498 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) ²	Rok 2015: 547 435 Rok 2016: 571 700 Rok 2017: 593 040
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2015: 109 487 (383 204 ³) Rok 2016: 114 357 (400 251 ³) Rok 2017: 118 608 (415 128 ³)

¹ pacjenci leczeni diosminą zmikronizowaną, w tym preparatem Diohespan; ² liczba pacjentoterapii z wykorzystaniem diosminy zmikronizowanej (w tym preparatu Diohespan); ³ łączna liczba pacjentów stosująca refundowany oraz nierefundowany preparat Diohespan;

Wyniki dla populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną

Poniżej zaprezentowane wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego uwzględniają łączne koszty, generowane przez obydwu z wnioskowanych wskazań, tj. leczenie przewlekłej niewydolności żylny oraz owrzodzeń żylnych (które stanowi jedno ze stadiów PNŻ).

(szczegóły – patrz Rozdz. 6).

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – istniejący

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Liczba chorych leczonych diosminą mikronizowaną	547 435	571 787	593 040
Liczba leczonych refundowaną diosminą mikronizowaną	0	0	0
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty leków	0	0	0
Diosmina	ogółem	0	0
	zmikronizowana	0	0
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	0	0	0
RAZEM	0	0	0
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]			
Koszty leków	113 830 456	110 194 793	106 476 610
Diosmina	ogółem	72 959 269	74 097 988
	zmikronizowana	62 816 844	65 611 178
Pentoksyfilina	34 054 752	29 346 955	24 555 931
Hydroksyetylorutozyd	6 816 436	6 749 851	6 746 890

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	0	0	0
RAZEM	113 830 456	110 194 793	106 476 610

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – nowy

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Liczba chorych leczonych diosminą mikronizowaną	656 922	686 144	711 648
Liczba leczonych refundowaną diosminą mikronizowaną	383 204	400 251	415 128
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty leków	48 003 375	50 138 749	52 002 370
Diosmina	ogółem	48 003 375	50 138 749
	zmikronizowana	48 003 375	50 138 749
	zmikronizowana refundowana	48 003 375	50 138 749
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	-274 766	-1 331 472	-1 380 962
RAZEM	46 728 609	48 807 276	50 621 407
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]			
Koszty leków	154 010 722	152 162 431	150 004 154
Diosmina	ogółem	113 139 534	116 065 625
	zmikronizowana	102 997 109	107 578 815
	zmikronizowana refundowana	71 588 687	74 773 226
Pentoksyfilina	34 054 752	29 346 955	24 555 931
Hydroksyetylorutozyd	6 816 436	6 749 851	6 746 890
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	-1 685 647	-1 760 631	-1 826 073
RAZEM	152 325 074	152 162 431	150 004 154

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet - wydatki inkrementalne

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Liczba chorych leczonych diosminą zmikronizowaną	109 487	114 357	118 608
Liczba leczonych refundowaną diosminą zmikronizowaną	109 487	114 357	118 608
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty leków	48 003 375	50 138 749	52 002 370
Diosmina	ogółem	48 003 375	50 138 749
	zmikronizowana	48 003 375	50 138 749
	zmikronizowana refundowana	48 003 375	50 138 749
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	-274 766	-1 331 472	-1 380 962
RAZEM	46 728 609	48 807 276	50 621 407

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]				
Koszty leków		40 180 265	41 967 637	43 527 544
Diosmina	ogółem	40 180 265	41 967 637	43 527 544
	zmikronizowana	40 180 265	41 967 637	43 527 544
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		-1 685 647	-1 760 631	-1 826 073
RAZEM		38 494 618	40 207 006	41 701 471

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Diohespan, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą w pierwszym roku refundacji (2015) ok. 47,7 mln PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. 38,5 mln PLN z perspektywy wspólnej NFZ oraz pacjenta. W drugim roku refundacji (2016) wydatki wzrosną do poziomu ok. 48,8 mln PLN i 40,2 mln PLN, natomiast w trzecim roku refundacji (2017) przewidziano wydatki rzędu 50,6 mln PLN oraz 41,7 mln PLN odpowiednio z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej.

Wyniki dla subpopulacji pacjentów z owrzodzeniem żylnym

W związku z faktem, że owrzodzenie żylne stanowi wg przedmiotowych wniosków refundacyjnych odrębne wskazanie, poniżej przedstawiono wyodrębnione wyniki dotyczące wpływu włączenia do refundacji produktów Diohespan w tymże wskazaniu.

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji z owrzodzeniem żylnym, scenariusz podstawowy – istniejący

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Liczba chorych leczonych diosminą mikronizowaną		11 104	11 598	12 029
Liczba leczonych refundowaną diosminą mikronizowaną		0	0	0
Perspektywa NFZ [PLN]				
Koszty leków		0	0	0
Diosmina	ogółem	0	0	0
	zmikronizowana	0	0	0
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		0	0	0
RAZEM		0	0	0
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]				
Koszty leków		2 308 934,21	2 235 188,51	2 159 768,97
Diosmina	ogółem	1 479 904,03	1 503 001,78	1 524 823,32
	zmikronizowana	1 274 175,33	1 330 855,53	1 380 322,47
Pentoksyfilina		690 765,76	595 272,92	498 091,91
Hydroksyetylorutozyd		138 264,41	136 913,81	136 853,74
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		0	0	0
RAZEM		2 308 934,21	2 235 188,51	2 159 768,97

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – nowy

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Liczba chorych leczonych diosminą mikronizowaną		13 325	13 918	14 435
Liczba leczonych refundowaną diosminą mikronizowaną		7 773	8 119	8 420
Perspektywa NFZ [PLN]				
Koszty leków		992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
Diosmina	ogółem	992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
	zmikronizowana	992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
	zmikronizowana refundowana	992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		-1 274 765,98	-1 331 472,46	-1 380 962,33
RAZEM		-282 279,94	-294 836,83	-305 795,70
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]				
Koszty leków		3 123 949,73	3 086 459,04	3 042 680,62
Diosmina	ogółem	2 294 919,55	2 354 272,32	2 407 734,96
	zmikronizowana	2 089 190,85	2 182 126,07	2 263 234,12
	zmikronizowana refundowana	1 452 103,19	1 516 698,30	1 573 072,88
Pentoksyfilina		690 765,76	595 272,92	498 091,91
Hydroksyetylorutozyd		138 264,41	136 913,81	136 853,74
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		-1 685 647,39	-1 760 631,45	-1 826 072,85
RAZEM		1 438 302,34	1 325 827,59	1 216 607,77

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet - wydatki inkrementalne

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Liczba chorych leczonych diosminą zmikronizowaną		2 221	2 320	2 406
Liczba leczonych refundowaną diosminą zmikronizowaną		7 773	8 119	8 420
Perspektywa NFZ [PLN]				
Koszty leków		992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
Diosmina	ogółem	992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
	zmikronizowana	992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
	zmikronizowana refundowana	992 486,04	1 036 635,63	1 075 166,63
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		-1 274 765,98	-1 331 472,46	-1 380 962,33
RAZEM		-282 279,94	-294 836,83	-305 795,70
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]				
Koszty leków		815 015,52	851 270,53	882 911,65
Diosmina	ogółem	815 015,52	851 270,53	882 911,65
	zmikronizowana	815 015,52	851 270,53	882 911,65
	zmikronizowana refundowana	1 452 103,19	1 516 698,30	1 573 072,88

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	-1 685 647,39	-1 760 631,45	-1 826 072,85
RAZEM	-870 631,87	-909 360,91	-943 161,20

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę podjęcie decyzji o włączeniu diosminy na listę leków refundowanych przyniesie z perspektywy płatnika publicznego oszczędności rzędu 282 tys. PLN w pierwszym roku refundacji oraz odpowiednio 295 tys. PLN i 306 tys. PLN w drugim i trzecim roku refundacji. Z kolei szacunki przeprowadzone z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta sugerują, że refundacja diosminy będzie generowała roczne oszczędności na poziomie 871 tys. PLN, 909 tys. PLN oraz 943 tys. PLN odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 roku.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 73. Liczebność populacji z uwzględnieniem wartości parametrów analizy wrażliwości

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		2015	2016	2017
Analiza podstawowa	Liczba pacjentów leczonych	965 352	958 720	950 482
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną	656 922	686 144	711 648
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną refundowaną	383 204	400 251	415 128
A1	Liczba pacjentów leczonych	965 352	958 720	950 482
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną	656 922	686 144	711 648
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną refundowaną	328 461	343 072	355 824
A2	Liczba pacjentów leczonych	965 352	958 720	950 482
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną	656 922	686 144	711 648
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną refundowaną	437 948	457 429	474 432
B1	Liczba pacjentów leczonych	855 865	844 363	831 874
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną	547 435	571 787	593 040
	Liczba pacjentów leczonych diosminą zmikronizowaną refundowaną	273 717	285 893	296 520

Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [PLN]		
		2015	2016	2017
Analiza podstawowa	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	0	0	0
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	46 728 609,60	48 807 276,26	50 621 407,50
	Wydatki inkrementalne	46 728 609,60	48 807 276,26	50 621 407,50
A1	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	0	0	0
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	40 047 400,29	41 828 862,20	43 383 611,82
	Wydatki inkrementalne	40 047 400,29	41 828 862,20	43 383 610,82
A2	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	0	0	0
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	53 409 816,90	55 785 690,32	57 859 204,17

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	Wydatki inkrementalne	53 409 816,90	55 785 690,32	57 859 204,17
B1	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	0	0	0
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	33 406 041,52	34 892 070,32	36 188 983,39
	Wydatki inkrementalne	33 406 041,52	34 892 070,32	36 188 983,39

Na podstawie przeprowadzonych przez autorów BIA wnioskodawcy oszacowań wynika, że w wariantcie B1, tj. przy założeniu, że po wprowadzeniu leku Diohespan do refundacji nie wzrośnie całkowita sprzedaż diosminy, płatnik publiczny wyda o 33,4 mln PLN więcej w porównaniu do scenariusza istniejącego w pierwszym roku refundacji i odpowiednio o 34,9 mln PLN oraz o 36,2 mln PLN w drugim i trzecim roku refundacji. Omówiony wariant obliczeniowy obrazuje jednocześnie minimalny poziom wydatków NFZ, spośród wszystkich analizowanych przez autorów BIA wnioskodawcy. Wariant A2 można natomiast zdefiniować jako wariant maksymalny, w którym wnioskowana technologia osiągnie 60% udziału w rynku wszystkich preparatów zawierających diosminę zmikronizowaną. W tym przypadku wydatki NFZ wzrosną o 53,4 mln PLN, 55,8 mln PLN i 57,9 mln PLN odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. Trzeci z rozpatrywanych wariantów (A1) zakłada, że udział diosminy zmikronizowanej wśród wszystkich preparatów diosminy będzie niższy niż w wariantcie podstawowym i wyniesie 40%. W tym scenariuszu wydatki NFZ wzrosną o kwotę od 40,0 mln PLN do 43,3 mln PLN w perspektywie 3 lat po wydaniu decyzji o refundacji Diohespanu.

Tabela 75. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [PLN]		
		2015	2016	2017
Analiza podstawowa	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	113 830 456,50	110 194 793,45	106 476 610,28
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	152 325 074,24	152 162 430,82	150 004 154,45
	Wydatki inkrementalne	38 494 617,74	40 207 005,93	41 701 471,32
A1	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	113 830 456,50	110 194 793,45	106 476 610,28
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	148 379 803,33	148 041 659,13	145 730 216,65
	Wydatki inkrementalne	34 549 346,83	36 086 234,24	37 427 533,52
A2	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	113 830 456,50	110 194 793,45	106 476 610,28
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	156 270 345,15	156 283 202,51	154 278 092,25
	Wydatki inkrementalne	42 439 888,66	44 327 777,61	45 975 409,12
B1	Wydatki całkowite – scenariusz istniejący	113 830 456,50	110 194 793,45	106 476 610,28
	Wydatki całkowite – scenariusz nowy	133 556 811,05	130 798 651,88	127 846 299,26
	Wydatki inkrementalne	19 726 354,55	20 603 858,43	21 369 688,98

Przyjęcie założeń z wariantu minimalnego (B1) sugeruje, że wydatki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta wzrosną w pierwszym roku refundacji do poziomu 19,7 mln PLN oraz o 20,6 mln PLN i 21,4 mln PLN odpowiednio w drugim i trzecim roku refundacji. Wariant A2, stanowiący prognozę maksymalnych wydatków sugeruje, że w związku z redundacją wnioskowanej technologii NFZ oraz pacjent poniosą koszty wyższe o 42,4 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 44,3 i 46,0 mln PLN odpowiednio w drugim i trzecim roku refundacji. W przypadku założeń przyjętych dla trzeciego z wariantów analizy wrażliwości - A1, wydatki inkrementalne wyniosą ok. 34,6 mln PLN, 36,1 mln PLN, 37,4 mln PLN odpowiednio dla pierwszego, drugiego i trzeciego roku refundacji.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na błąd zidentyfikowany w BIA wnioskodawcy dotyczący populacji, która będzie poddawana leczeniu refundowaną diosminą w Agencji przeprowadzono oszacowania własne. Omawiany błąd polega na oparciu prognoz wykorzystania przedmiotowej substancji wyłącznie na historycznych danych sprzedażowych produktów leczniczych Diohespan, z pominięciem innych preparatów zawierających diosminę zmikronizowaną, co wg analityków Agencji znacznie zaniża wnioskowaną populację. W związku

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

z powyższym, w obliczu braku pełnych danych sprzedażowych wszystkich produktów dopuszczonych do obrotu na terytorium RP zawierających diosminę, oszacowania własne Agencji oparto na opiniach udzielonych przez ekspertów klinicznych, prof. Nawrota, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. angiologii oraz ██████████. Wyniki te przedstawiają wyłącznie wariant wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w latach objętych horyzontem czasowym BIA wnioskodawcy. Z powodu niepewności oszacowań przedstawione poniżej wyniki należy traktować jako wariant maksymalny analizy wpływu na budżet. W obliczeniach Agencji, tak jak w BIA wnioskodawcy przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci z owrzodzeniem żylnym rozpoczynający leczenie będą generowali oszczędności dla systemu w wysokości oszacowanej w AE wnioskodawcy.

Z powodu braku dostępu do kompletnych danych sprzedażowych dla produktów leczniczych zawierających przyjęte w BIA wnioskodawcy substancje aktywne stanowiące komparatory dla diosminy, odstąpiono od prezentacji wyników przedstawiających wydatki z perspektywy wspólnej.

Tabela 76. Założenia wykorzystane w obliczeniach własnych Agencji

Parametr		Wartość			Źródło
Długość terapii		5 mies.			założenie przyjęte przez wnioskodawcę
PDD		1000 mg			ChPL Diohespan
Cena za PDD z perspektywy NFZ		0,84 PLN			oszacowanie własne na podstawie przepisów ustawy o refundacji
Udział w rynku diosminy refundowanej	Diohespan 30	48,4%			historyczne dane sprzedażowe preparatów Diohespan (BIA wnioskodawcy)
	Diohespan 60	51,6%			
Liczba pacjentów z PNŻ wśród dorosłej populacji Polski*	rok	2015	2016	2017	Oszacowania na podstawie opinii ekspertów klinicznych
	PNŻ	7 688 036	7 673 949	7 658 061	
	OŻ	135 010	134 755	134 472	
Liczba pacjentów z PNŻ wśród dorosłej populacji Polski, który będzie leczony diosminą refundowaną*	rok	2015	2016	2017	
	PNŻ	4 972 380	4 965 772	4 958 207	
	OŻ	102 103	101 951	101 782	
Odsetek pacjentów leczonych diosminą refundowaną wśród pacjentów z PNŻ		90%			Opinia ekspertów klinicznych
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie z OŻ		43%			Oszacowania na podstawie opinii ekspertów klinicznych
oszczędności związane z rozpoczęciem leczenia u pacjentów z OŻ		574,00 PLN			BIA wnioskodawcy

*średnia z dwóch opinii eksperckich (prof. Nawrot, ██████████)

Tabela 77. Liczebność populacji z uwzględnieniem oszacowań ekspertów klinicznych

		2015	2016	2017
Liczebność populacji docelowej	Liczebność populacji z PNŻ	7 688 036	7 673 949	7 658 061
	Liczebność populacji z OŻ (C6)	135 010	134 755	134 472
Liczebność populacji leczonej diosminą zmikronizowaną refundowaną	Liczebność populacji z PNŻ	4 972 380	4 965 772	4 958 207
	Liczebność populacji z OŻ (C6)	102 103	101 951	101 782
Liczebność populacji leczonej produktem Diohespan 30*	Liczebność populacji z PNŻ	2406041	2402843	2399183
	Liczebność populacji z OŻ (C6)	49406	49332	49250
Liczebność populacji leczonej produktem Diohespan 60**	Liczebność populacji z PNŻ	2566339	2562928	2559024
	Liczebność populacji	52697	52619	52531

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

z OŻ (C6)

*Na podstawie danych z BIA wnioskodawcy przyjęto udział produktu Diohespan 30 na poziomie 48,4% oraz produktu Diohespan 60 na poziomie 51,6% (prognoza na podstawie historycznych danych sprzedażowych preparatów Diohespan)

Wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ (oszacowania własne Agencji) – scenariusz istniejący

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Koszty leków		0	0	0
Diosmina	ogółem	0	0	0
	zmikronizowana	0	0	0
	zmikronizowana refundowana	0	0	0
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		25 201 184,92	25 163 670,48	25 121 909,47
RAZEM		25 201 184,92	25 163 670,48	25 121 909,47

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ (oszacowania własne Agencji) – scenariusz nowy

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Koszty leków		634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
Diosmina	ogółem	634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
	zmikronizowana	634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
	zmikronizowana refundowana	634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		0	0	0
RAZEM		634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ (oszacowania własne Agencji) – wydatki inkrementalne

Parametr		Horyzont czasowy		
		2015	2016	2017
Koszty leków		634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
Diosmina	ogółem	634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
	zm kronizowana	634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
	zm kronizowana refundowana	634 899 922,90	634 056 124,09	633 090 261,31
Pentoksyfilina		0	0	0
Hydroksyetylorutozyd		0	0	0
Pozostałe leki		0	0	0
Pozostałe koszty		-25 201 184,92	-25 163 670,48	-25 121 909,47
RAZEM		609 698 737,97	608 892 453,61	607 968 351,84

Na podstawie przedstawionych powyżej oszacowań, stanowiących skrajny wariant wydatków, można stwierdzić, że z tytułu refundacji produktów Diohespan w obydwu z wnioskowanych wskaźnikach płatnik publiczny zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok. 609,7 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 608,9 mln PLN i 607,7 mln PLN odpowiednio w drugim i w trzecim roku refundacji.

Należy zaznaczyć, że oszacowana przez ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej przyczyni się do znacznego przekroczenia wolumenu sprzedaży przyjętego w BIA wnioskodawcy.

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

Ponadto, wnioski refundacyjne dla produktów Diohespan 30 tabl. i 60 tabl. zawierają deklarację wnioskodawcy dotyczącą rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia ich refundacją. Zgodnie z liczebnością populacji docelowej zgodnej z opiniami ekspertów klinicznych, wskazana przez wnioskodawcę łączna wielkość dostaw nie będzie wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na lek.

Wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z owrzodzeniem żylnym (C6)

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ (oszacowania własne Agencji) – scenariusz istniejący

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Koszty leków	0	0	0
Diosmina	ogółem	0	0
	zm kronizowana	0	0
	zm kronizowana refundowana	0	0
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	25 201 184,92	25 163 670,48	25 121 909,47
RAZEM	25 201 184,92	25 163 670,48	25 121 909,47

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ (oszacowania własne Agencji) – scenariusz nowy

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Koszty leków	13 037 022,18	13 017 615,29	12 996 011,57
Diosmina	ogółem	13 037 022,18	13 017 615,29
	zm kronizowana	13 037 022,18	13 017 615,29
	zm kronizowana refundowana	13 037 022,18	13 017 615,29
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	0	0	0
RAZEM	13 037 022,18	13 017 615,29	12 996 011,57

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ (oszacowania własne Agencji) – wydatki inkrementalne

Parametr	Horyzont czasowy		
	2015	2016	2017
Koszty leków	13 037 022,18	13 017 615,29	12 996 011,57
Diosmina	ogółem	13 037 022,18	13 017 615,29
	zm kronizowana	13 037 022,18	13 017 615,29
	zm kronizowana refundowana	13 037 022,18	13 017 615,29
Pentoksyfilina	0	0	0
Hydroksyetylorutozyd	0	0	0
Pozostałe leki	0	0	0
Pozostałe koszty	-25 201 184,92	-25 163 670,48	-25 121 909,47
RAZEM	-12 164 162,74	-12 146 055,19	-12 125 897,89

Powyższe wyniki, wyodrębnione z populacji wszystkich pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną, odnoszą się do subpopulacji pacjentów z owrzodzeniem żylnym (stadium C6). Podjęcie decyzji o refundacji produktów Diohespan w analizowanej populacji wg powyższych oszacowań przyniesie oszczędności w wysokości ok. 12,2 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 12,1 mln w drugim i trzecim roku

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

od podjęcia decyzji o włączeniu przedmiotowych produktów na listę leków refundowanych. Oszczędności te wynikają z optymistycznego założenia, że diosmina okaże się skuteczna u 100% przyjmujących ją pacjentów, dlatego powyższe wartości należy interpretować z ostrożnością.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego było oszacowanie wydatków NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Diohespan (diosmina) w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną oraz owrzodzeń żylnych. Wnioskowany produkt leczniczy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Diohespan. Obejmuje ona pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną oraz chorych z owrzodzeniami żylnymi, pomijając jednocześnie populację pacjentów z żylakami odbytu. Liczebność populacji docelowej oparto na danych epidemiologicznych, natomiast liczbę chorych, którzy potencjalnie będą leczeni diosminą po wydaniu decyzji o jej refundacji oszacowano na podstawie danych sprzedażowych substancji czynnych stosowanych w farmakoterapii PNŻ.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej, tj. uwzględniając koszty ponoszone łącznie przez płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz istniejący – obrazuje sytuację, w której płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z lekami stosowanymi w leczeniu PNŻ ze względu na brak refundacji. Całkowity koszt farmakoterapii ponoszony jest przez pacjenta.

Scenariusz nowy – diosmina jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu chorych z objawami PNŻ i/lub z owrzodzeniami żylnymi w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty jednostkowe wnioskowanych produktów leczniczych, koszty substancji stanowiących komparatory dla wnioskowanej interwencji oraz koszty świadczeń nielekowych, związanych z leczeniem owrzodzeń (Patrz – Analiza Ekonomiczna).

Produkt leczniczy Diohespan (diosmina) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Diosmina będzie dostępna w aptece na receptę za odpłatnością 30%.

Najważniejsze założenia, jakie wykorzystano do oszacowań przedłożonych w BIA wnioskodawcy:

- Czas trwania terapii wynosi 5 miesięcy;
- Zużycie diosminy wśród wybranej populacji po podjęciu decyzji o jej refundacji wzrośnie o 20%;
- 50% pacjentów z PNŻ przejdzie na terapię diosminą refundowaną;
- Wszyscy pacjenci z owrzodzeniem żylnym rozpoczynający terapię diosminą będą generowali oszczędności wynikające ze skrócenia czasu leczenia owrzodzeń.

Wyniki

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Diohespan **we wskazaniu PNŻ**, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą w pierwszym roku refundacji (2015) ok. **47,7 mln PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. **38,5 mln PLN** z perspektywy wspólnej NFZ oraz pacjenta. W drugim roku refundacji (2016) wydatki wzrosną do poziomu ok. **48,8 mln PLN (40,2 mln PLN)**, natomiast w trzecim roku refundacji (2017) przewidziano wydatki rzędu **50,6 mln PLN (41,7 mln PLN)** odpowiednio z perspektywy NFZ (perspektywy wspólnej).

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę, podjęcie decyzji o włączeniu diosminy na listę leków refundowanych **we wskazaniu owrzodzenie żyłne** przyniesie z perspektywy płatnika publicznego oszczędności rzędu **282 tys. PLN** w pierwszym roku refundacji oraz odpowiednio **295 tys. PLN**

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

i **306 tys. PLN** w drugim i trzecim roku refundacji. Z kolei szacunki przeprowadzone z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta sugerują, że refundacja diosminy będzie generowała roczne oszczędności na poziomie **871 tys. PLN, 909 tys. PLN** oraz **943 tys. PLN** odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 roku.

W ramach BIA wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której oszacowano warianty skrajne wydatków ponoszonych na refundację diosminy we wskazaniu PNŻ. Zgodnie z **wariantem minimalnym**, zakładającym, że po wprowadzeniu leku Diohespan do refundacji nie wzrośnie całkowita sprzedaż diosminy, płatnik publiczny wyda o **33,4 mln PLN** więcej w porównaniu do scenariusza istniejącego w pierwszym roku refundacji i odpowiednio o **34,9 mln PLN** oraz o **36,2 mln PLN** w drugim i trzecim roku refundacji.

Maksymalny poziom wydatków oszacowano na podstawie założenia, że wnioskowana technologia osiągnie 60% udziału w rynku wszystkich preparatów zawierających diosminę zmikronizowaną. W tym przypadku wydatki NFZ wzrosną o **53,4 mln PLN, 55,8 mln PLN** i **57,9 mln PLN** odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.

Wyniki oszacowań własnych Agencji

Ze względu na błąd zidentyfikowany w BIA wnioskodawcy dotyczący populacji, która będzie poddawana leczeniu refundowaną diosminą w Agencji przeprowadzono oszacowania własne. W obliczu braku pełnych danych sprzedażowych wszystkich produktów dopuszczonych do obrotu na terytorium RP zawierających diosminę, oszacowania własne Agencji oparto na opiniach udzielonych przez ekspertów klinicznych, dotyczących liczebności populacji docelowej. Wyniki te przedstawiają wyłącznie wariant wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w latach objętych horyzontem czasowym BIA wnioskodawcy i mają charakter wariantu skrajnego, stanowiącego alternatywę dla obliczeń przedstawionych przez autorów analizy wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w obydwu z wnioskowanych wskazań płatnik publiczny zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok. **609,7 mln PLN** w pierwszym roku refundacji oraz ok. **608,9 mln PLN** i **607,7 mln PLN** odpowiednio w drugim i w trzecim roku refundacji.

Podjęcie decyzji o refundacji produktów Diohespan w analizowanej populacji wg powyższych oszacowań przyniesie oszczędności w wysokości ok. **12,2 mln PLN** w pierwszym roku refundacji oraz ok. **12,1 mln** w drugim i trzecim roku od podjęcia decyzji o włączeniu przedmiotowych produktów na listę leków refundowanych.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Tabela 84. Wyniki modelowania przeprowadzonego w ramach analizy wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wyłączeniu z refundacji leków o miesięcznym koszcie terapii nie przekraczającej kwoty 10 zł. Wnioskodawca uważa, że ze względu na niski koszt leczenia refundacja tanich leków nie zmienia znacząco dostępności do terapii. W związku z czym proponuje przeznaczenie środków uwolnionych w wyniku ograniczenia refundacji tanich leków na refundację droższych terapii, których wysoka cena może w istotny sposób ograniczać dostępność do leczenia. Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy obejmuje oszacowanie wydatków płatnika z uwzględnieniem maksymalnego limitu na miesięczną terapię w zakresie od 5 do 10 zł. W obliczeniach zawarto wszystkie leki znajdujące się w wykazie otwartym, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 roku, z wyłączeniem opatrunków, dla których koszty miesięczne są trudne do oszacowania. Koszt miesięcznej terapii dla wszystkich leków został ustalony na podstawie wielkości dawek dobowych (źródło: IKAR pro) oraz ceny detalicznej zgodnej z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia. W analizie uwzględniono horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi analizy wpływu na budżet, tj. okres 2015-2016.

Tabela 85. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln PLN]

		2015	2016	2015-2016
WYDATKI				
Koszty refundacji diosminy – wydatki inkrementalne w ramach budżetu na refundację		48	50	98
OSZCZĘDNOŚCI				
Wyłączenie z refundacji leków o miesięcznym koszcie terapii mniejszym niż	5 zł	8	8	16
	5,50 zł	50	50	101
	6 zł	126	126	252
	7 zł	148	148	296
	8 zł	204	204	409
	9 zł	239	239	479
	10 zł	290	290	579

Wnioskodawca szacuje wydatki płatnika publicznego w ramach budżetu na refundację na kwotę 98 mln zł. Wyłączenie z refundacji leków o miesięcznym koszcie terapii nie przekraczającym 5,50 zł pozwoliłoby na uwolnienie z budżetu na refundację środków w wysokości 101 mln zł. Łączna suma środków uwolnionych wskutek zastosowania proponowanego rozwiązania jest zatem o 3 mln zł wyższa od kwoty wydatków na refundację wnioskowanej technologii. Wnioskodawca zaznaczył jednak, że prognozy nie uwzględniają osób z prawem do bezpłatnego zaopatrzenia w określone leki (np. inwalidzi wojenni) oraz nie odnoszą się do konieczności utrzymania refundacji leków dla osób w wieku nieprodukcyjnym. W konsekwencji, realne oszczędności w wyniku zastosowania proponowanego rozwiązania mogą być niższe od szacowanych.

Uwagi Agencji:

Wątpliwości budzi argumentacja wnioskodawcy, zgodnie z którą zniesienie refundacji leków o miesięcznym koszcie terapii poniżej 10 zł prawdopodobnie nie stanowiłoby znaczącego obciążenia dla pacjentów.

Zdaniem Agencji:

- W tej grupie znajdują się leki stosowane w ramach terapii uzupełniającej w leczeniu wielu chorób przewlekłych. Stosunkowo niedroga terapia miesięczna danym lekiem może stać się istotnym wydatkiem dla pacjenta w perspektywie długiego okresu leczenia.
- Dla pacjentów, których terapia obejmuje jednoczesne stosowanie kilku leków z tej grupy, łączna suma wydatków przeznaczonych na leczenie może być istotnym obciążeniem finansowym.

Koszt miesięcznej terapii został wyznaczony przy założeniu wartości dawek dobowych raportowanych przez portal IKARpro. Istotne jest, aby przy ustaleniach kosztów miesięcznej terapii polegać na wartości zdefiniowanej dawki osobowej (DDD), w przeciwnym razie oszacowana refundacja w prognozowanym okresie czasu może znacząco różnić się od realnej.



9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W wyniku przeprowadzonego w dniu 03.04.2015 r. przez analityków Agencji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych dla wnioskowanej technologii. Przeszukano bazy danych poniższych organizacji:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Haute Autorité de Santé, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners, RACGP [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy, IRF [<http://www.irf.dk/>];
 - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR [<http://www.ispor.org/>];
 - American College of Physicians, ACP [<https://www.acponline.org/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI [<https://www.icsi.org/>];
 - The American Society of Hematology, ASH [<http://www.hematology.org/>];
 - International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH [<http://www.isth.org/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemami kardiologicznymi:
 - Polskie Towarzystwo Angiologiczne, PTA [<http://www.angio.org.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, PTLR [<http://ptlr.org.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Flebologiczne, PTF [<http://ptf.org.pl/>]
- instytucje wydające rekomendacji refundacyjne:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
 - Haute Autorité de Santé (HAS),
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),
 - Scottish Medical Consortium (SMC).

10. Opinie ekspertów

Tabela 86. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot Konsultant Wojewódzki w dz. angiologii</p>	<p>We wskazaniu: leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.</p> <p>Stosowanie preparatu Diohespan (Diosminum), tabletki 1000mg ma uzasadnienie jako terapia wspomagająca i uzupełniająca inne formy leczenia PNŻ we wskazaniu jak wyżej – kompresjoterapia, leczenie chirurgiczne, leczenie metodą terapii podciśnieniowej (VAC- terapia). Działanie diosminy na mikrokążenie powoduje zmniejszenie odczynu zapalnego i obrzęków co przekłada się na skrócenie czasu i kosztów terapii. Występowanie owrzodzeń jest najpoważniejszym powikłaniem przewlekłej niewydolności żylną generującym wysokie koszty samego leczenia i wielotygodniowej absencji w pracy osób aktywnych zawodowo. Występowanie owrzodzeń w populacji dorosłych szacuje się na ok. 0,3-1% w tym ok. 80% ma podłoże przewlekłej niewydolności żylną.</p>	<p>We wskazaniu: leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylną kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.</p> <p>Przewlekła niewydolność żylną jest chorobą bardzo rozpowszechnioną. Według różnych autorów może dotyczyć nawet 40-60% populacji dorosłej kobiet i 15-30% mężczyzn. Wyżej wymienione objawy w większości subiektywne, obejmujące uczucie ciężkości nóg, bóle nóg, nocne kurcze i obrzęki pojawiają się już na początku występowania przewlekłej niewydolności żylną – dotyczą więc bardzo dużej liczby potencjalnych chorych. Stosowanie Diohespanu ma działanie wspomagające, ale na tym etapie zdecydowanie lepsze wyniki odnośnie zmniejszenia natężenia objawów można uzyskać stosując inne formy terapii i profilaktyki jak: kompresjoterapia, zwiększenie aktywności fizycznej i zmniejszenie wagi ciała – kontrola BMI.</p>	<p>Preparat Diohespan (Diosminum) jest analogiem naturalnego flawonoidu. Należy do dużej grupy leków flebotropowych obejmujących preparaty: diosminy, hesperydiny, rutyny, eskuliny jak i syntetyczne: tribenozyd, dobesyłan wapnia. Preparaty diosminy jako jedyne posiadają właściwości farmakologiczne wpływające na tonus żylny, układ limfatyczny i mikrokążenie jednak nie należy przeceniać ich działania w odniesieniu do innych leków z grupy flebotropowych. Tak szczególne potraktowanie tego jednego preparatu w odniesieniu do sposobu refinansowania w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną może powodować próby ze strony Producentów innych preparatów do podobnych działań.</p>
 	<p>Preparat Diohespan zawierający postać zmikronizowaną diosminy (MPFF) powinien być refundowany w leczeniu owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylną kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii (kompresjoterapii) ponieważ przyspiesza średnio o 80% proces gojenia się owrzodzeń o średnicy poniżej 10 cm [Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, i wsp. Efficacy of Daflon 500 mg in venos leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. Angiology. 1997; 48: 77-85. Gliński W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, I wsp. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction</p>	<p>Brak</p>	<p>Popieram wniosek o częściowe finansowanie preparatu Diohespan (Diosminum) we wskazaniu: leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylną kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii. Natomiast w przypadku stosowaniu preparatu Diohespan w leczeniu objawów</p>

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

	<p>(MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicenter controlled randomized study, <i>Phlebology</i>. 1999; 14: 151-157].</p> <p>Wydłużenie się gojenia owrzodzeń u osób młodszych powoduje dłuższą niezdolność do pracy, i bez względu na wiek wiąże się z większymi kosztami ponoszonymi przez chorych i system opieki zdrowotnej na materiały opatrunkowe.</p> <p>Największe z badań z zastosowaniem 450 mg MPFF i 50 mg hesperydyny 2 razy dziennie, badanie RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids) przeprowadzono w 23 krajach z udziałem 5.052 chorych bez chorób towarzyszących [Janet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. <i>Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids</i>. <i>Angiology</i>. 2002; 53: 245-56]. 6-miesięczne stosowanie MPFF wiązało się ze zmniejszeniem odczucia ciężkości nóg, występowania skurczów i obrzmienia nóg, oraz obwodu podudzi na wysokości kostki, o 11-12 mm (w grupie bez refluksem jak i z refluksem).</p>		przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki, dofinansowanie leczenia ma mniejsze znaczenie. Leczenie to ma charakter tylko przewlekły, objawowy.
--	---	--	---

11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 87. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji		Warunki i ograniczenia refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka	
	30 tabl.	60 tabl.	30 tabl.	60 tabl.	30 tabl.	60 tabl.
Austria	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Belgia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Bułgaria	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Cypr	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Czechy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Dania	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Estonia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Finlandia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Francja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Grecja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Hiszpania	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Holandia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Irlandia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Islandia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Liechtenstein	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Litwa	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Luksemburg	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Łotwa	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Malta	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Niemcy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Norwegia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Portugalia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Rumunia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Słowacja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Słowenia	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Szwajcaria	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Szwecja	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Węgry	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Wielka Brytania	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży
Włochy	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży	Brak w sprzedaży

Z danych przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Diohespan, 1000 mg (30 i 60 tabl.) nie znajduje się w obrocie krajów EU/EFTA (na 30 wskazanych).

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 13.02.2015 r., znak PLR.4600.177(3)2015.MS oraz PLR.4600.177(4)2015.MS Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345. z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 30 tabl.; kod EAN 5909991104207**
- **Diohespan, Diosminum, 1000 mg, 60 tabl.; kod EAN 5909991104238**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniach:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.

Wnioskowana jest kategoria dostępności refundacyjnej - Lek wydawany w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń z 30% odpłatnością dla pacjenta.

Wskazania rejestracyjne dla Diohespanu to:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.
- Leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy).

Wskazać należy na niekonsekwencję w zakresie wskazań ujętych we wniosku refundacyjnym i zakresie zarejestrowanych wskazań.

Problem zdrowotny

Występowanie objawów zastoju żylnego wskutek wstecznego przepływu krwi w żyłach (reflusu) lub zwężenia bądź niedrożności żył.

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) obejmuje:

- chorobę żylakową (żylak to trwałe poszerzenie żyły powierzchownej o średnicy ≥ 3 mm w pozycji stojącej)
- zespół pozakrzepowy
- pierwotną niewydolność zastawek żylnych
- zespoły uciskowe (np. zespół usidlenia żyły podkolanowej przez głowę przyśrodkową mięśnia brzuchatego łydki).

Na podstawie polskiego badania epidemiologicznego (Jawienia i wsp.), które swoim zasięgiem objęło 40 095 kolejnych pacjentów zgłaszających się do lekarzy na skutek różnych dolegliwości, stwierdzono, że łącznie we wszystkich stadiach PNŻ, choroba ta dotyczy prawie połowy dorosłych Polaków, w tym 51% kobiet i 38% mężczyzn. Występowanie żylaków stwierdza się średnio u 34% badanych (36% kobiet i 28% mężczyzn).

Współczynnik zapadalności dla owrzodzeń żylnych zawiera się w przedziale 150–180/100 tys. całej populacji i wzrasta do 300/100 tys. w przedziale wiekowym 61–70 lat oraz do 2000/100 tys. w wieku 80 lat.

Objawy podmiotowe: we wczesnym okresie uczucie „ciężkości” kończyn dolnych i ich nadmiernej „pełności”, zwykle nasilające się wieczorem, zmniejszające się po odpoczynku z kończynami uniesionymi, widoczne niebiesko zabarwione poszerzone żyły powierzchowne, bolesne kurcze mięśni łydek, zwłaszcza nocą, oraz zespół „niespokojnych nóg”.

Objawy przedmiotowe: teleangiektazje, z czasem szerokie i zatokowato skręcone żylaki żyły odpiszczelowej i żyły odstrzałkowej, obrzęk, rdzawobrazowe przebarwienia skóry goleni, ogniska zaniku białego skóry, owrzodzenia żyłne (typowo w 1/3 dystalnej goleni nad kostką przyśrodkową; w stadium zaawansowanym obejmujące cały obwód goleni), wyprysk suchy lub sączący, stwardnienie tłuszczowo-skórne, wtórny obrzęk limfatyczny.

Leczenie przewlekłej niewydolności żylny to proces obejmujący wiele elementów składających się na całościowe podejście do pacjenta. Stosowanie wielu zróżnicowanych metod, które często uzupełniają się wzajemnie, powinno przyczynić się do złagodzenia dolegliwości pacjenta oraz opóźnienia postępu choroby. Głównym celem leczniczym jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego, które leży u podstaw PNŻ. W ramach leczenia przewlekłej niewydolności żylny kończyn dolnych wyróżnia się leczenie zachowawcze

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

(zmiana trybu życia, leczenie uciskowe, farmakoterapię) oraz leczenie inwazyjne (usuwanie żylaków metodą strippingu, operacje niewydolnych perforatorów metodą otwartą (Linton), metody małoinwazyjne (mikroflebektomia, kriochirurgia, operacje laserowe), skleroterapia). Szczególne miejsce w leczeniu zachowawczym znajduje leczenie owrzodzeń żylnych. [Interna Szczeklika 2014]

Skuteczność kliniczna

Diosmina dostępna jest jako związek otrzymywany półsyntetycznie oraz jako oczyszczona frakcja flawonoidowa diosminy z hesperydyną. Opracowano zmikronizowanej postaci leku, o lepszym stopniu wchłaniania z przewodu pokarmowego (Diohespan).

Przeprowadzona wstępna analiza kliniczna doniesień naukowych (badania pierwotne i wtórne) dla diosminy oraz komparatorów wykazała brak badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy w postaci oraz dawce występującej w leku Diohespan – 1000 mg zmikronizowanej diosminy podawane pacjentom raz dziennie. W związku z powyższym, analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o badania porównujące efektywność kliniczną MPFF (zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa, zawierająca 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę) względem placebo bądź względem aktywnych komparatorów. Hesperydyna nie jest traktowana jako substancja czynna produktów leczniczych zawierających diosminę, a jedynie jako zanieczyszczenie.

Analiza kliniczna została wykonana w dwóch częściach nawiązujących do dwóch wskazań rejestracyjnych: przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) oraz owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych (OŻ) ze względu na różne komparatory (z wyjątkiem PLC) przyjęte dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu w obu wskazaniach.

Komparatorami uwzględnionymi przez wnioskodawcę w analizach były:

- dla obu interwencji - PLC (placebo) lub BLF (odstąpienie od doustnego leczenia flebotropowego)
- Dla PNŻ – HER (Hydroksyetylorutozyd)
- Dla OŻ – PXF (Pentoksyfilina)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących MPFF z wybranymi komparatorami w docelowej populacji pacjentów przeprowadzono porównania pośrednie. Wnioskowanie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może być obciążone niepewnością wynikającą z ograniczeń samej metody. Dodatkowo różnice w sposobie raportowania punktów końcowych wśród pacjentów z PNŻ, jak również OŻ były przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem dla MPFF względem HER oraz MPFF względem PXF dla większości analizowanych w niniejszej analizie klinicznej punktów końcowych. W związku, z czym wnioski o względną skuteczności leków można ewentualnie opierać w większości przypadków na zestawieniach jakościowych.

Do analizy opartej na wykonanym przeglądzie systematycznym wnioskodawca włączył:

- dla PNŻ **12** badań RCT (Chassignolle 1987, Danielsson 2002, Gilly 1994, Laurent 1988, Planchon 1990, Tsouderos 1989; Balmer 1980, MacLennan 1994, Prerovsky 1972, Pulvertaft 1979, Pulvertaft 1983, Unkauf 1996), spośród których **6** dotyczyło porównania MPFF z PLC, natomiast pozostałe dotyczyły porównania HER z PLC.

Odnosząc się do jakości badań porównujących MPFF z PLC w leczeniu PNŻ należy pamiętać, że:

- badania te charakteryzują się stosunkowo niską jakością (w skali Jadad dwa badania otrzymały 2 punkty, trzy badania otrzymały 3 punkty a jedno 4 punkty)
- badania należą do badań wykonanych dość dawno, większość przed 1990 rokiem, a publikacje je opisujące podają informacje w ograniczonym zakresie (np. nie zawsze podany jest hipoteza badawcza, w kilku brak informacji o liczbie ośrodków badawczych, które realizowały badanie, nie we wszystkich wskazany jest pierwszorzędowy punkt końcowy)
- punkty końcowe są bardzo różnie definiowane, czego konsekwencją jest fakt, iż często nie ma możliwości przeprowadzenia metaanalizy albo metaanaliza obejmuje tylko 2-3 badania
- jako jeden z ocenianych punktów końcowych wnioskodawca wskazał ogólną ocenę dokonywaną przez lekarzy i/lub pacjentów (wg opinii lekarzy w trakcie 8-tygodniowego okresu interwencji dobre lub bardzo dobre wyniki leczenia znamienne statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych MPFF niż stosujących PLC/BLF, ale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny ogólnej leczenia wg pacjenta!)
- nie zidentyfikowano badań oceniających jakość życia pacjentów
- badania te charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji (8 tyg.), co w znaczącym stopniu ogranicza wnioski na temat skuteczności, a zwłaszcza bezpieczeństwa stosowania diosminy

leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi

- uczestniczył a w nich bardzo mała liczba pacjentów (od 40 (2 badania) osób do 200 osób w jednym badaniu), co oznacza, że oceniana interwencja stosowana była w łącznej grupie niespełna 230 pacjentów
- dla OŻ 12 badań RCT (Glinski 1999, Guilhou 1997, Roztocil 2003, Saveljev 2002, Zuccarelli 2004; Arenas 1988, Belcaro 2002, Colgan 1990, Dale 1999, Falanga 1999, Schurmann 1986, Weitgasser 1983), spośród których 5 dotyczyło porównania MPFF z PLC lub odstąpieniem od doustnego leczenia flebotropowego (BLF), natomiast pozostałe dotyczyły porównania PXF z PLC/BLF.

Odnosząc się do jakości badań porównujących MPFF z PLC w leczeniu OŻ należy pamiętać, że:

- badania te charakteryzują się stosunkowo niską jakością (w skali Jadad jedno badanie otrzymało 1 punkt, dwa badania otrzymały 2 punkty, jedno badanie otrzymały 3 punkty i jedno 4 punkty)
- punkty końcowe są różnie definiowane
- jako jeden z ocenianych punktów końcowych wnioskodawca wskazał ogólną dokonywane przez lekarzy i pacjentów (wg opinii lekarzy dobre lub doskonałe wyniki leczenia znamiennie statystycznie częściej obserwowano u pacjentów leczonych MPFF niż stosujących PLC/BLF , jednak biorąc pod uwagę opinię pacjentów wykazana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej)
- nie zidentyfikowano badań oceniających jakość życia pacjentów
- badania te charakteryzowały się okresem obserwacji (do 24 tyg.)
- uczestniczył a w nich mała liczba pacjentów (od 105 osób do 200 osób w jednym badaniu)

Wnioskodawca przedstawił także dane pochodzące z badań wtórnych. Ogólne wnioski dotyczące leczenia flebotropowego płynące z badań wtórnych są następujące:

- MPFF jest prawdopodobnie bardziej skuteczny w przeciwdziałaniu obrzękom kostki od innych leków wenoaktywnych (Allaert 2012)
- brakuje wystarczających dowodów na skuteczność leczenia flebotropowego w PNŻ oraz informacji na temat wpływu leków flebotropowych na jakość życia pacjentów. Chociaż sugeruje się ich skuteczność w przypadku niektórych objawów PNŻ, to znaczenie kliniczne tych obserwacji jest niepewne (ograniczona liczba doniesień i rozbieżność wyników). Nie ma również dowodów na skuteczność terapii flebotropowej w leczeniu OŻ. Dane dotyczące bezpieczeństwa mają charakter krótkofalowy, co nie pozwala na estymację bezpieczeństwa w dłuższej perspektywie czasu; (Martinez-Zapata 2008)
- stosowanie MPFF jest dobrze ugruntowaną i tolerowaną opcją terapeutyczną dla chorych z PNŻ. MPFF jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu obrzęków i objawów PNŻ u pacjentów w każdym stadium choroby (Lyseng-Williamson 2003)
- większość badań włączonych charakteryzuje się niską jakością raportowania danych. Nie ma podstaw do rekomendacji stosowania flawonoidów w praktyce klinicznej OŻ (Scallon 2013)
- doustne leczenie MPFF, jako terapia wspomagająca standardową kompresjoterapię i postępowanie w przypadku ran, przyspiesza gojenie owrzodzeń nóg (Coleridge-Smith 2005)

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

PNŻ

W analizie klinicznej wnioskodawca wykazał, że istnieją pojedyncze prace wskazujące, że w trakcie okresu interwencji wynoszącego do 8 tygodni stosowanie MPFF w porównaniu z PLC/BLF:

- w sposób istotny statystycznie przyczynia się do zmniejszenia obrzęku mierzonego obwodem kostki lub łydki
- do ustąpienia lub złagodzenia subiektywnych objawów choroby, takich jak: uczucie ciężkich nóg, obrzęk kończyn dolnych, ból, dyskomfort funkcjonalny, nocne kurcze, zaczerwienienie/zasinienie i uczucie gorąca
- wiąże się także ze wzrostem odsetka pacjentów, u których doszło do ustąpienia lub złagodzenia objawów zespołu troficznego
- nie powoduje istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: parametrów objętościowych kończyny dolnej, parestezji, zmęczenia.

W opinii lekarzy pozytywnie oceniano leczenie częściej w grupie pacjentów stosujących MPFF niż w grupie otrzymującej PLC/BLF. Ocena ta nie została potwierdzona w opinii pacjentów.

Wyniki analizy pośredniej porównującej MPFF względem HER wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie obwodu kostki po 4 tyg. leczenia, natomiast w odniesieniu do obwodu łydki wykazano znamienne statystycznie przewagę HER nad MPFF. Dostępne dowody naukowe uniemożliwiły przeprowadzenie analizy porównawczej w dłuższym horyzoncie czasowym.

W opinii lekarzy pozytywnych efektów leczenia istotnie statystycznie częściej doświadczają pacjenci stosujący MPFF niż PLC, natomiast w opinii pacjentów częściej doświadczają choroby leczenia HER niż PLC.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że MPFF w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń prowadzących do utraty z badania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: nudności, ból oraz ból żołądka.

OŻ

W analizie klinicznej wykazano, że istnieją pojedyncze prace wskazujące, że w trakcie 24-tygodniowego okresu interwencji MPFF w porównaniu z PLC:

- istotnie statystycznie częściej zwiększa odsetek pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm
- przyczynia się do zmniejszenia powierzchni owrzodzenia.
- obserwowano zmniejszenie czasu potrzebnego na całkowite wyleczenie owrzodzenia, niemniej wyniki największego pod względem liczebności badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W opinii lekarzy pozytywne efekty terapii częściej obserwowano w grupie pacjentów stosujących MPFF niż w grupie otrzymującej PLC. Pacjenci stosujący MPFF niż otrzymujący PLC częściej deklarowali zmniejszenie dyskomfortu oraz uczucia ciężkości nóg.

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: hospitalizacji, czasu trwania hospitalizacji, oceny ogólnej leczenia wg pacjenta, oceny objawów takich jak ból, nocne kurcze.

Wyniki analizy porównawczej MPFF z PXF wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej średnicy ≤ 10 cm.

W przypadku obu terapii nie stwierdzono wpływu na zmniejszenie bólu towarzyszącego terapii.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie MPFF w porównaniu z PLC zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, niemniej nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych, które byłyby związane ze stosowaną terapią. Raportowane zdarzenia należały do zdarzeń rzadkich, z których najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze. Wyniki analizy porównawczej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy MPFF a PXF.

Podsumowując można stwierdzić, iż dowody naukowe dostępne dla MPFF, zarówno ocenianej w leczeniu przewlekła niewydolności żylniej, jak i owrzodzeń żylnych są nieliczne, a wnioski z nich wyciągane posiadają wiele ograniczeń. Analizowane badania są najczęściej niewielkimi próbami klinicznymi. Ze względu na duże różnice w definiowaniu punktów końcowych ocenianych prac bardzo często można przedstawić w podsumowanie wyników 2 do 3 badań lub tylko pojedynczych badań.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności diosminy (Diohespan) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylniej (PNŻ) kończyn dolnych oraz w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi (OŻ).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), analizy minimalizacji kosztów (CMA) i analizy kosztów-konsekwencji: w populacji pacjentów z PNŻ dla porównania DZ/1000 vs OLF wykonano analizę kosztów-konsekwencji, natomiast dla porównania DZ/1000 vs HR przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w populacji pacjentów z OŻ dla porównania DZ/1000 vs OLF wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast dla porównania DZ/1000 vs PXF przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów,

Analizę kosztów-użyteczności dla owrzodzeń żylnych przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym natomiast analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Analiza została przeprowadzona z perspektywy wspólnej oraz NFZ.

Wyniki dla przewlekłej niewydolności żylniej

Diosmina vs OLF

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [] PLN. Koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł z obu perspektyw 0 PLN.

Diosmina vs hydroksyetylorutozyd

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [redacted] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] PLN. Koszt leczenia hydroksyetylorutozydem wyniósł [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej. Różnica w kosztach stosowania wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej wskazując, że terapia DZ/1000 jest droższa niż terapia HR.

Wyniki dla owrzodzeń żylnych

Diosmina vs OLF

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej terapia DZ/1000 jest terapią dominującą nad OLF – jest tańsza i bardziej skuteczna. W przypadku uwzględnienia jedynie kosztów leku koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY w porównaniu do OLF w przypadku terapii DZ/1000 wynosi 6 552 PLN z perspektywy płatnika publicznego i 9 360 PLN z perspektywy wspólnej.

Diosmina vs pentoksyfilina

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt leczenia diosminą wyniósł [redacted] PLN, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] PLN. Koszt leczenia pentoksyfiliną wyniósł [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej. Różnica w kosztach stosowania wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej wskazując, że terapia DZ/1000 jest tańsza niż terapia PXF.

Ceny progowe zależą od przyjętego komparatora i zostały przedstawione w rozdziale 4.5.2.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają stabilność przedłożonego modelu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego było oszacowanie wydatków NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Diohespan (diosmina) w leczeniu przewlekłej niewydolności żylną oraz owrzodzeń żylnych. Wnioskowany produkt leczniczy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Diohespan. Obejmuje ona pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną oraz chorych z owrzodzeniami żylnymi, pomijając jednocześnie populację pacjentów z żylakami odbytu. Liczebność populacji docelowej oparto na danych epidemiologicznych, natomiast liczbę chorych, którzy potencjalnie będą leczeni diosminą po wydaniu decyzji o jej refundacji oszacowano na podstawie danych sprzedażowych substancji czynnych stosowanych w farmakoterapii PNŻ.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej, tj. NFZ oraz pacjenta.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz istniejący – obrazuje sytuację, w której płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z lekami stosowanymi w leczeniu PNŻ ze względu na brak refundacji. Całkowity koszt farmakoterapii ponoszony jest przez pacjenta.

Scenariusz nowy – diosmina jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu chorych z objawami PNŻ i/lub z owrzodzeniami żylnymi w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty jednostkowe wnioskowanych produktów leczniczych, koszty substancji stanoiwiących komparatory dla wnioskowanej interwencji oraz koszty świadczeń nielekowych, związanych z leczeniem owrzodzeń (Patrz – Analiza Ekonomiczna).

Produkt leczniczy Diohespan (diosmina) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Diosmina będzie dostępna w aptece na receptę za odpłatnością 30%. [redacted]

Wyniki

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Diohespan **we wskazaniu PNŻ**, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą w pierwszym roku refundacji (2015) ok. **47,7 mln PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. **38,5 mln PLN** z perspektywy wspólnej NFZ oraz pacjenta. W drugim roku refundacji (2016) wydatki wzrosną do poziomu ok. **48,8 mln PLN (40,2 mln PLN)**, natomiast w trzecim roku refundacji (2017) przewidziano wydatki rzędu **50,6 mln PLN (41,7 mln PLN)** odpowiednio z perspektywy NFZ (perspektywy wspólnej).

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę, podjęcie decyzji o włączeniu diosminy na listę leków refundowanych **we wskazaniu owrzodzenie żyłne** przyniesie z perspektywy płatnika publicznego oszczędności rzędu **282 tys. PLN** w pierwszym roku refundacji oraz odpowiednio **295 tys. PLN** i **306 tys. PLN** w drugim i trzecim roku refundacji. Z kolei szacunki przeprowadzone z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta sugerują, że refundacja diosminy będzie generowała roczne oszczędności na poziomie **871 tys. PLN, 909 tys. PLN** oraz **943 tys. PLN** odpowiednio w 2015, 2016 i 2017 roku.

Wyniki oszacowań własnych Agencji

Ze względu na błąd zidentyfikowany w BIA wnioskodawcy dotyczący populacji, która będzie poddawana leczeniu refundowaną diosminą w Agencji przeprowadzono oszacowania własne. W obliczu braku pełnych danych sprzedażowych wszystkich produktów dopuszczonych do obrotu na terytorium RP zawierających diosminę, oszacowania własne Agencji oparto na opiniach udzielonych przez ekspertów klinicznych, dotyczących liczebności populacji docelowej. Wyniki te przedstawiają wyłącznie wariant wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w latach objętych horyzontem czasowym BIA wnioskodawcy i mają charakter wariantu skrajnego, stanowiącego alternatywę dla obliczeń przedstawionych przez autorów analizy wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w obydwu z wnioskowanych wskazań płatnik publiczny zostanie obciążony dodatkowym kosztem ok. **609,7 mln PLN** w pierwszym roku refundacji oraz ok. **608,9 mln PLN** i **607,7 mln PLN** odpowiednio w drugim i w trzecim roku refundacji.

Podjęcie decyzji o refundacji produktów Diohespan w analizowanej populacji wg powyższych oszacowań przyniesie oszczędności w wysokości ok. **12,2 mln PLN** w pierwszym roku refundacji oraz ok. **12,1 mln** w drugim i trzecim roku od podjęcia decyzji o włączeniu przedmiotowych produktów na listę leków refundowanych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klicznych ani refundacyjnych dla wnioskowanej technologii

Uwagi dodatkowe

Brak

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
ChPL Diohespan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diohespan®
Jawień 2011	Jawień A., Szewczyk M., Kaszuba A., Gaciong Z., Krasiński Z., Wroński J., Grzela T., Koblik T., Wytuczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, 2011.
Szczeklik 2014	Interna Szczeklika - mały podręcznik 2014/2015" [http://www.mp.pl/interna/, dostęp: 25.08.2014]
Rekomendacje kliniczne	
AAWC 2010	Association for the advancement of wound care (AAWC) venous ulcer guideline. Malvern (PA): Association for Advancement of Wound Care, 2010; http://www.guideline.gov/content.aspx?id=36081&search=mpff+or+diosmin+or+diohespan#Section434
AWMA i NZWCS 2011	Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers, Australian Wound Management Association (AWMA), New Zealand Wound Care Society, October 2011; http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/ext003_venous_leg_ulcers_aust_nz_0.pdf
AWMF 2013	Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris Venosum, 2013; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/037-009I_S3_Diagnostik_und_Therapie_des_Ulcus_cruris_venosum_abgelaufen.pdf
EDF 2014	Guideline for Diagnostics and Treatment of Venous Leg Ulcers Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, 2014; http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=3&ved=0CDkQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.euroderm.org%2Ffedf%2Findex.php%2Ffedf-guidelines%2Fcategory%2F5-guidelines-miscellaneous%3Fdownload%3D22%3Aguideline-diagnostics-and-treatment-of-venous-leg-ulcers-update-2014&ei=tzP4VLO4A8zeauN0gtgO&usq=AFQjCNFwjyAtnv3HO5JxTfscIIlNq3zklsw
HAS 2006	Managing venous leg ulcers (excluding dressings), HAS (Haute Autorite de Sante), June 2006; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/managing_venous_leg_ulcers_-_guidelines.pdf
KCE 2011	Diagnosis and treatment of varicose veins in the legs Belgian Health Care Knowledge Centre Federaal kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Centre fédéral d'expertise des soins de santé, 2011; https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_164c_varicose_veins.pdf
NHG 2010	Nederlands Huisartsen Genootschap Richtlijnen diagnostiek Naar de tekst van de NHG-Standaard, 2010; https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/ulcus-cruris-venosum#idm34285632
NICE 2013	Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. NICE clinical guideline 168, July 2013; http://www.nice.org.uk/guidance/cg168/resources/guidance-varicose-veins-in-the-legs-pdf
PTLR 2011	Jawień A., Szewczyk M., Kaszuba A., Gaciong Z., Krasiński Z., Wroński J., Grzela T., Koblik T., Wytuczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni. Polskie Towarzystwo Leczenia Ran, 2011; http://evereth.home.pl/archiwum-pdf/lr/2011/3/1.pdf
RNAO 2004	Assessment and Management of Venous Leg Ulcers Registered Nurses Association of Ontario, march 2004; http://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/Assessment_and_Management_of_Venous_Leg_Ulcers.pdf
SIGN 2010	Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010; www.sign.ac.uk/pdf/sign120.pdf
SVSAVF 2011	Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum, 2011; http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521411003272
VFRSM 2011	Recommendations for the referral and treatment of patients with lower limb chronic venous insufficiency (including Varicose Veins), Venous Forum of the Royal Society of Medicine, 2011; ftp://82.239.144.183/bibli/-%20Revue%20Articles%20FB/Biblio%20110408%20rout%20E9e/700.1104-Recommendations%20for%20the%20referral%20and%20Tt%20of%20patients%20with%20LL%20CVI_Royal%20Society%20of%20Medicine.%20Phlebology.pdf
Analiza kliniczna	
Arenas 1988	Arenas R, Atoche C. Leg ulcers: safety and efficacy of pentoxifylline (double-blind trial with 30 patients). Dermatology Review Mexico. 1988; 32:34–38
Aziz 2015	Aziz,Z., Tang,W.L., Chong,N.J., and Tho,L.Y. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2015; 40:177-185
Balmer 1980	Balmer A, Limoni C. Clinical, placebo controlled double-blind study of the treatment of chronic venous insufficiency with Venoruton. Vasa. 1980; 9:76–82
Belcaro 2002	Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, i in. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial. Angiology. 2002; 53 Suppl 1:S45–47
Chassignolle 1987	Chassignolle JF, Amiel M, Lanfranchi G, i in. [Therapeutic activity of daflon 500 mg in functional venous insufficiency]. Journal International de Medicine. 1994; Suppl 99:32–35
Coleridge-Smith 2005	Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet A-A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2005; 30(2):198–208
Colgan 1990	Colgan M-P, Dormandy JA, Jones PW, i in. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. British Medical Journal. 1990; 300(6730):972–975
Dale 1999	Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, i in. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. BMJ. 1999; 319(0959-8138 (Print)):875–878
Danielsson 2002	fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. European journal of vascular and endovascular surgery. 2002; 23(1):73–76

Falanga 1999	Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, i in. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. <i>Wound Repair Regen.</i> 1999; 7(1067-1927 (Print)):208–213
Gilly 1994	Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: A double-blind, placebocontrolled study. <i>Phlebology / Venous.Forum of the Royal Society of Medicine.</i> 1994; 9:67–70
Gliński 1999	Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: An open, multicentre, controlled, randomised study. <i>Phlebology.</i> 1999; 14(4):151–157
Guilhou 1997	Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, i in. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. <i>Angiology.</i> 1997; 48(1):77–85
Jull 2012	Jull AB, Arroll B, Parag V, i in. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2012; 12:CD001733.
Laurent 1988	Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. <i>Int Angiol.</i> 1988; 7(0392-9590 (Print)):39–43
Lyseng-Williamson 2003	Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. <i>Drugs.</i> 2003; 63(1):71–100
MacLennan 1994	MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, i in. Hydroxyethylrutinosides in elderly patients with chronic venous insufficiency: its efficacy and tolerability. <i>Gerontology.</i> 1994; 40(0304-324X (Print)):45–52
Martinez-Zapata 2008	Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, i in. Phlebotonics for venous insufficiency <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2008
Planchon 1990	Planchon B. [Venous insufficiency and Daflon 500 mg]. <i>Arteres.et veines.</i> 1990; 9:376–380
Prerovsky 1972	Prerovsky I, Roztocil K, Hlavova A, i in. The effect of hydroxyethylrutinosides after acute and chronic oral administration in patients with venous diseases. A double-blind study. <i>Angiologica.</i> 1972; 9(3-6):408–414
Pulvertaft 1979	Pulvertaft TB. Paroven in the treatment of chronic venous insufficiency. <i>The Practitioner.</i> 1979; 223(1338):838–841
Pulvertaft 1983	Pulvertaft TB. General practice treatment of symptoms of venous insufficiency with oxerutins. Results of a 660 patient multicentre study in the UK. <i>Vasa.</i> 1983; 12(0301-1526 (Print)):373–376
Roztocil 2003	Roztocil K, Stvrtinová V, Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. <i>International angiology.</i> 2003; 22:24–31
Saveljev 2002	Saveljev VS, Pokrovsky AV, Kirienko AI, i in. Analysis report of an open, randomised, multicentre comparative study of efficiency and safety of Detralex in complementary treatment of complications of chronic venous insufficiency of lower extremities (trophic ulcers). <i>Lab Servier., France.</i> 2002
Scallon 2013	Scallon C, Bell-Syer SEM, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2013; 5:CD006477
Schurmann 1986	Schurmann W, Eberhardt R. Wirksamkeit von Pentoxifyllin als zusatz zu Kompressions- und Lokalthherapie bei Patienten mit Ulcus cruris varicosum/postthromboticum. <i>Die Therapiewoche.</i> 1986; 36:2343–2345
Tsouderos 1989	Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg. <i>Zeitschrift f.r.Kardiologie.</i> 1991; 80 Suppl 7:95–101
Unkauf 1996	Unkauf M, Rehn D, Klinger J, i in. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. <i>Arzneimittel Forschung.</i> 1996; 46:478–482
Weitgasser 1982	Weitgasser H, Schmidt-Modrow G. [Trental forte in leg ulcer therapy. Result of a field study]. <i>Zeitschrift Fur Hautkrankheiten.</i> 1982; 57(21):1574–1580
Weitgasser 1983	Weitgasser H. The use of pentoxifylline ('Trental' 400) in the treatment of leg ulcers : results of a double-blind trial. <i>Pharmatherapeutica.</i> 1983; 3:143–151
Zuccarelli 2004	Zuccarelli F, Rieger H. Effect of DaflonR 500 mg (2 tablets daily) on venous leg ulcers healing in 160 patients treated over a 6-month period. A multicentre, double-blind, randomised, controlled versus placebo, parallel group study. <i>Clinical Report. Nieopublikowane.</i> 2004

Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet

Chudek 2008	Chudek J. Skuteczność i tolerancja diosminy w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej. <i>Problemy Medycyny Rodzinnej.</i> 2008; 4(25):45–51
Kielar 2002	Kielar M, Porzycki P, Myrcha P, i in. Występowanie przewlekłej niewydolności żylnych kończyn dolnych w wybranej losowo populacji miejskiej. <i>Polski Przegląd Chirurgiczny.</i> 2002; 74(12):1229–1242
Kielar 2003	Kielar M, Porzycki P, Myrcha P, i in. Zmiany w epidemiologii i leczeniu żylaków kończyn dolnych na przestrzeni piętnastu lat w wybranej populacji. <i>Przegląd Flebologiczny.</i> 2003; 11(1):13–19
Iglesias 2006	Iglesias CP, Claxton K. Comprehensive decision-analytic model and Bayesian value-of-information analysis: pentoxifylline in the treatment of chronic venous leg ulcers. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2006; 24(5):465–478.
Simka 2003	Simka M, Majewski E. The social and economic burden of venous leg ulcers: focus on the role of micronized purified flavonoid fraction adjuvant therapy. <i>American Journal of Clinical Dermatology.</i> 2003; 4(8):573–581.
Gliński 2001	Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. [Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized]. <i>Minerva Cardioangiologica.</i> 2001; 49(2):107–114.
Gliński 1999	Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. The Beneficial Augmentative Effect of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on the Healing of Leg Ulcers: An Open, Multicentre, Controlled, Randomised Study. <i>Phlebology.</i> 1999; 14:151–157.

Analiza racjonalizacyjna

Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. IKAR pro	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/64/akt.pdf IKAR pro. http://www.ikarpro.pl/
---	--

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ, ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD), Wersja 1.2, HTA Audit, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 2. [REDACTED] ANALIZA KLINICZNA, DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] ANALIZA EKONOMICZNA; DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 4. [REDACTED], ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET, DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 5. [REDACTED] ANALIZA RACJONALIZACYJNA, DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014.
- Zal. 6. [REDACTED] OFERTA PODZIAŁU RYZYKA FINANSOWANIA LEKU DIOHESPAN ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W RAMACH NOWEJ GRUPY LIMITOWEJ Z 30% ODPŁATNOŚCIĄ PACJENTA, HTA Audit, Wersja 1.0, Kraków, listopad 2014