

Analiza ekonomiczna

Solacutan[®] (diklofenak sodu, 30 mg/g)
w leczeniu rogowacenia słonecznego

Analiza ekonomiczna

Autorzy:

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA.....	7
5.	METODYKA.....	8
5.1.	Strategia analityczna.....	8
5.2.	Problem decyzyjny.....	9
5.2.1.	Populacja (P).....	9
5.2.2.	Interwencja (I).....	10
5.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
5.2.4.	Efekty zdrowotne (O)	12
5.3.	Perspektywa	12
5.4.	Horyzont czasowy.....	12
5.5.	Dyskontowanie.....	13
5.6.	Próg opłacalności.....	13
5.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
6.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	16
6.1.	Skuteczność kliniczna	17
6.2.	Bezpieczeństwo.....	20
6.3.	Jakość życia	21
6.4.	Technika analityczna.....	21
7.	OCENA KOSZTÓW	24
7.1.	Koszty diklofenaku sodu	25
7.2.	Koszty leczenia wspomagającego.....	26
7.3.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	28
7.4.	Koszty wizyt ambulatoryjnych.....	28
7.5.	Zużycie zasobów	29
8.	MODELOWANIE.....	32
8.1.	Opis modelu	32
8.2.	Założenia modelu.....	35
8.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	37
8.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	37
8.3.2.	Parametry kosztowe.....	47
8.3.3.	Zestawienie parametrów modelu.....	47
8.4.	Walidacja modelu.....	49
9.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	51
9.1.	Analiza koszty-konsekwencje	51
9.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową	53
9.2.1.	Model 60 dni	53
9.2.2.	Model 90 dni	54
10.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	56
10.1.	Analiza wrażliwości wraz z analizą progową	56
10.1.1.	Założenia.....	56
10.1.2.	Wyniki wraz z analizą progową	58
10.2.	Analiza probabilistyczna.....	69

10.2.1.	Założenia.....	69
10.2.2.	Wyniki.....	70
10.3.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	76
10.3.1.	Założenia.....	76
10.3.2.	Wyniki.....	77
11.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	80
11.1.	Źródła danych.....	80
11.1.1.	Analizy ekonomiczne.....	80
11.1.2.	Użyteczności	81
11.2.	Etapy selekcji publikacji.....	82
11.3.	Zidentyfikowane badania	82
11.3.1.	Analizy ekonomiczne.....	82
11.3.2.	Użyteczności	86
12.	OGRANICZENIA	87
13.	DYSKUSJA	89
14.	WNIOSKI	93
15.	ZAŁĄCZNIKI	94
15.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	94
15.2.	Urzędowa marża detaliczna [37].....	96
15.3.	Badanie ankietowe w aptekach	97
15.4.	Metaanaliza proporcji	99
15.5.	Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych.....	100
15.6.	Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu.....	102
15.7.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	103
15.8.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	108
16.	SPIS TABEL	110
17.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	112
18.	REFERENCJE.....	113
19.	WKŁAD PRACY	116

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AK	<i>Actinic keratosis</i>	Rogowacenie słoneczne
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	<i>Best supportive care</i>	Najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CLNS	<i>Cumulative lesion number score</i>	Ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia
CR	<i>Complete response</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	Analiza koszty-użyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-użyteczność
DIK	<i>Diclofenac sodium</i>	Diklofenak sodu (łac. <i>diclofenacum natriicum</i>), diklofenak
EOT	<i>End of treatment</i>	Po zakończeniu terapii (tj. zastosowanego leczenia)
g	-	gram
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
LYG	<i>Life years gained</i>	Zyskane lata życia
MZ	-	Minister Zdrowia
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
OZN	<i>Field of cancerisation, field effect</i>	Obszar zagrożenia nowotworowego
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
PL	<i>Placebo</i>	Placebo
PL/BSC	<i>Placebo/ Best supportive care</i>	Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SE	<i>Standard error</i>	Błąd standardowy
TLNS	<i>Target lesion numer score</i>	Ocena jedynie zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych w okresie wyjściowym
WLR	-	Wykaz leków refundowanych

3. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia diklofenakiem sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel) stosowanym w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę.

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych diklofenaku sodu (*Solacutan*[®]) oceniono metodą analizy koszty-użyteczność. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był diklofenak sodu w postaci żelu (DIK) stosowany dwa razy na dobę oraz placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC, ang. *placebo/best supportive care*) podawane dwa razy dziennie.

Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. [25].

Standardy leczenia rogowacenia słonecznego szczególnie z uwzględnieniem obszaru zagrożenia nowotworowego (OZN) oraz opinie ekspertów medycznych (w drodze konsultacji bezpośrednich i mailowych) [5, 21, 41].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [15, 45, 46, 49].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37].

Badania kliniczne, publikacje dotyczące jakości życia oraz innych kluczowych parametrów [9, 27, 28, 33, 34, 35, 42, 43, 44].

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny Markowa skonstruowany w programie *TreeAge Pro*[®] z rocznym horyzontem czasowym. Wybrany horyzont czasowy jest wystarczający do wykazania różnic w kosztach oraz wynikach porównywanych terapii, ponieważ w tym okresie prawdopodobna jest ocena stanu pacjenta pod kątem nie tylko leczenia początkowego, ale przede wszystkim wystąpienia nawrotów choroby. Modelowanie oparto na badaniach *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33, 34], w których populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej we wniosku refundacyjnym (pacjenci powyżej 18 r.ż., z co najmniej 5 zmianami ognisk rogowacenia słonecznego występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego). Zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) z uwagi na zaobserwowane istotne statystycznie różnice uzyskania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (główne punkty końcowe przedstawione w ocenie efektywności klinicznej DIK [22]) na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (placebo i/lub BSC). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były: DIK w postaci żelu stosowany dwa razy dziennie, placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające, PL/BSC (preparaty o charakterze zmiękczająco-nawilżającym stosowane również dwa razy dziennie). Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych (horyzont czasowy nie przekracza 1 roku).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty diklofenaku sodu w postaci żelu; koszty leczenia wspomagającego (BSC) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*, QALY). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*). Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości wraz z analizą probabilistyczną.

Metodyka

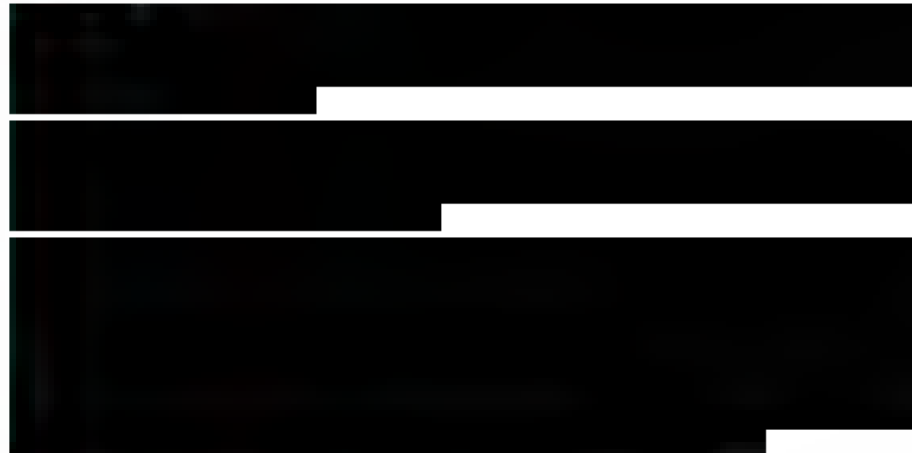


Modelowanie przeprowadzono dla dwóch okresów. Okres leczenia, który uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej wynosi 60 oraz 90 dni wraz z okresem *follow-up* (okres po przyjęciu ostatniej dawki leku wynoszący 30 dni).

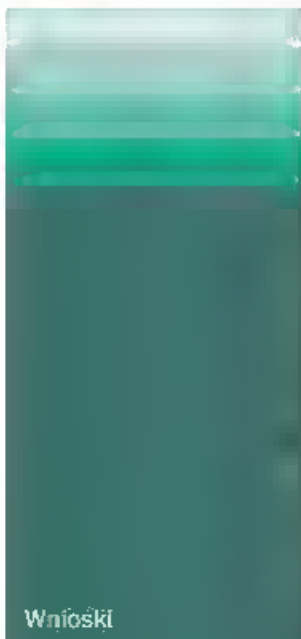
Model 60 dni



Model 90 dni



Wyniki



Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Solacutan*[®] jest kosztowo-efektywną terapią w porównaniu do placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego. Finansowanie diklofenaku sodu w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w leczeniu miejscowym wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego, w przypadku chorych, którzy nie mają aktualnie dostępu do żadnego refundowanego skutecznego leczenia, zwiększy liczbę opcji terapeutycznych dla tych pacjentów oraz przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego.

W Polsce problem leczenia pacjentów z AK jest ogromnie bagatelizowany. Rogowacenie słoneczne w dalszym ciągu traktuje się, jako defekt kosmetyczny, a nie problem onkologiczny. Pacjenci od wielu lat nie mają dostępu do skutecznego leczenia. Powyższa niezaspokojona potrzeba społeczna jest nieuzasadniona w kontekście ryzyka przekształcenia się AK w raka płaskonabłonkowego. Ryzyko rozwoju raka SCC ze zmian o charakterze rogowacenia słonecznego stanowi przesłankę, aby traktować zmiany AK, jako problem onkologiczny i w każdym przypadku podejmować odpowiednią diagnostykę oraz leczenie.

Diklofenak sodu w postaci żelu podawany dwa razy dziennie jest lekiem o wysokim indeksie terapeutycznym, charakteryzującym się korzystnym profilem bezpieczeństwa (porównywalnym z placebo). Potwierdzają to zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wykazano w nich, że DIK jest lekiem skutecznie wpływającym na leczenie powierzchni zajętej przez liczne zmiany AK o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wraz z obszarem OZN [22].

Wnioski

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia diklofenakiem sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel) stosowanym w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 5.2).

PICO(S)

<input type="checkbox"/> Populacja	Miejscowe leczenie wielu (co najmniej 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).
<input type="checkbox"/> Interwencja	3% Diklofenak sodu. Lek <i>Solacutan</i> [®] , 30 mg/g, żel (<i>diclofenacum natricum</i>), który należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę i delikatnie rozprowadzić. Długość leczenia: od 60 do 90 dni ¹ .
<input type="checkbox"/> Komparator	Placebo i/lub <i>best supportive care</i> (PL/BSC).
<input type="checkbox"/> Efekty zdrowotne	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> , QALY).
<input type="checkbox"/> Badania	Pierwotne badania <i>head-to-head</i> z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych (zidentyfikowano 3 badania RCT: <i>Wolf 2001</i> [43], <i>Rivers 2002</i> [27], <i>Stockfleth 2011</i> [33, 34]).

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych diklofenaku sodu (*Solacutan*[®]) oceniono metodą analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był diklofenak sodu w postaci żelu stosowany dwa razy na dobę oraz placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające (PL/BSC, ang. *placebo/best supportive care*) podawane dwa razy dziennie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sun-Farm Sp. z o.o.*

¹ Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Maksymalną skuteczność obserwowano pod koniec podanego, dłuższego okresu leczenia. Całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 g.

5. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z obowiązującymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 04.01.2010 roku [2]) oraz Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [29] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 15.1). Ponadto analizę ekonomiczną dostosowano do aktualnych wytycznych z sierpnia 2016 r. [1].

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rogowacenia słonecznego (AK, ang. *actinic keratosis*) w Polsce przeprowadziło 2 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii i wenerologii) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej (dane źródłowe) oraz danych osobowych ekspertów medycznych dołączono do referencji [21]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk.

5.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano *de novo* w oparciu o model decyzyjny Markowa przygotowany w programie *TreeAge Pro*[®] na podstawie wyników opracowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (strategia 3 wg wytycznych AOTMIT [2]).

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [22] oraz niniejszej analizy (strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku 15.6 i 15.8), a także opinii eksperckich [21].

5.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO(S) (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, badania) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną diklofenaku sodu w leczeniu AK, w ramach wykazu leków refundowanych (WLR).

Analiza dotyczy preparatu zawierającego 3% diklofenak sodu: *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, opakowanie zawierające 26 g, kod EAN: 5909991289652.

5.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią osoby powyżej 18 roku życia z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN, ang. *field cancerization*, *field effect*).

Populacja zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tj. ogniska rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy [6] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. W zdecydowanej większości wytycznych klinicznych pozytywna rekomendacja dotyczyła leczenia chorych z zawężonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [26, 40, 41]. W zidentyfikowanych badaniach [22] stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (BSI) lub wg skali Olsena, określonej w ChPL leku *Solacutan*[®]. Skala BSI jest skalą o zbliżonym opisie do skali Olsena. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych, obie skale można uznać za równoważne [21]. Badania kliniczne [22], epidemiologiczne [11], jak również polskie wytyczne kliniczne *PTD 2014* [41] definiują liczne zmiany AK, jako obecność 5 lub więcej ognisk rogowacenia słonecznego. A zatem, za punkt odcięcia w zakresie definicji dotyczącej wielu ognisk rogowacenia słonecznego (*multiple*) przyjęto wartość ≥ 5 zmian chorobowych. A zatem wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, odpowiada populacji włączonej do badań. Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 8.3.1.1.

5.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest 3% diklofenak sodu (DIK) w postaci żelu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g, kod EAN: 5909991289652) stosowany w miejscowym leczeniu AK.

Solacutan[®] należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę i delikatnie rozprowadzić. Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni. Maksymalną skuteczność obserwowano pod koniec podanego, dłuższego okresu leczenia. Całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 8 g. [6]

5.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [2] Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [29].

Przy wyborze komparatora posłużono się następującymi źródłami danych [23]:

- Wytyczne kliniczne (polskie oraz europejskie);
- Rekomendacje refundacyjne;
- Dane dotyczące refundacji technologii lekowych w Polsce (Obwieszczenia MZ, zarządzenia prezesa NFZ);
- Opinie polskich ekspertów medycznych.

Według wytycznych klinicznych w terapii miejscowej u pacjentów z wieloma ogniskami AK oraz OZN zalecane są następujące terapie [23]:

- Fluorouracyl (5-FU),
- Miejscowe modyfikatory odpowiedzi immunologicznej (Imikwimod),
- Terapia fotodynamiczna,
- Peelingi chemiczne,
- Mebutynian ingenolu,
- Diklofenak,
- Tretynoina.

Żadna z wymienionych terapii nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych.

Według wytycznych klinicznych [5] leczenie wspomagające (BSC) może obejmować zastosowanie emolientów, podawanych często w skojarzeniu z podłożami o charakterze nawilżającym takimi jak kwas hialuronowy. Wytyczne te dotyczą jednak populacji nieobjętej wnioskiem refundacyjnym, a pacjentów z łagodnymi postaciami AK niewymagającymi interwencji lekowej.

W tabeli poniżej zaprezentowano stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych u pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN. [21]

Tabela 1 Stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych u pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN

Parametr	Odpowiedź
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Brak terapii finansowanych (nierefundowane <i>Picato</i> [®] , <i>Aldara</i> [®] , 5-FU drogie: rzadko stosowane)
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię (diklofenak sodu).	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	BSC (maści recepturowe)
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	<i>Picato</i> [®] (ingenol mebutynianu), <i>Aldara</i> [®] (imikwimod)
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Równorzędne terapie: <i>Aldara</i> [®] , <i>Picato</i> [®] , diklofenak, 5-FU

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [25] brak jest refundowanej terapii dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN. Leczenie tej grupy pacjentów obecnie ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym (opinia ekspertów medycznych). Pacjentom przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej), w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik [21]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [21].

W związku z powyższym, za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji możemy uznać placebo i/lub leczenie wspomagające (PL/BSC).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [29, 37], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych).

5.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego.

5.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [29] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty ponoszone przez pacjentów dotyczą jedynie współpłacenia za leki znajdujące się na WLR oraz preparaty o charakterze zmiękczająco-nawilżającym (w przypadku leków recepturowych ryczałtowa odpłatność pacjenta [37]).

5.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Pomimo, że oceniana interwencja jest stosowana do krótkotrwałego użytku (zwykle leczenie diklofenakiem sodu trwa od 60 do 90 dni tj. 2-3 miesiące [6]), roczny horyzont czasowy jest odpowiedni, aby możliwa była ocena różnic pomiędzy wynikami i kosztami ocenianej interwencji i komparatora, ponieważ w tym okresie prawdopodobna jest ocena stanu pacjenta pod kątem nie tylko leczenia początkowego, ale przede wszystkim wystąpienia nawrotów choroby.

Okres jednego roku umożliwia, zatem odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów i efektów porównywanych interwencji.

Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową (rozdział 10.1). Opracowany model umożliwia dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego (parametr testowany w ramach analizy wrażliwości).

5.5. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku, dlatego też nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [2].

5.6. Próg opłacalności

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [37] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.) [37].

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 opublikowane w dniu 3 listopada 2016 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2016 r., poz. 1030) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 w Polsce określona została na kwotę 43 334 PLN, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Tym samym kwota 130 002 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [29].

5.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g.

Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym („Miejscowe leczenie wielu (co najmniej 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN)”).
Poziom odpłatności	30%*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	<i>Solacutan</i> [®] , 30 mg/g, żel, 26 g - ██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [37]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym „miejscowe leczenie wielu (co najmniej 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN)”, wydawanych pacjentom z 30% odpłatnością w ramach nowej grupy limitowej.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w art. 14 ust. 1 pkt 1-3. [37]

Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [37]

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
1. Bezpłatnie ✓ Lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo lek stosowany w ramach programu lekowego.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	AK to choroba skóry charakteryzująca się występowaniem zmian hiperkeratotycznych na podłożu skóry uszkodzonej działaniem promieni ultrafioletowych lub skóry starzej.
2. Ryzałt ✓ Lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni, oraz	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
✓ Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (= 2 000 PLN).	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Przy założeniu, że pacjent zużywa 1,64 g żelu na dobę miesięczny koszt stosowania (tj. ██████████) nie przekracza 5% wynagrodzenia (tj. 100 PLN [31]).
3. 50% Lek, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Zwykłe leczenie trwa od 60 do 90 dni
4. 30% Lek, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności wymienionych w punktach 1-3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Warunek spełniony, kwalifikuje się do 30% odpłatności.

Obecnie na wykazie leków refundowanych, w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” brak jest preparatów zawierających diklofenak w postaci żelu lub innych produktów stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego [25].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [37] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Dopuszcza się tworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Z uwagi na brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [25] lek *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g powinien zostać zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.

Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [37]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [25]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [25]
Podobną skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [25]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [25]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [25]

6. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [22], na podstawie którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo diklofenaku sodu w leczeniu rogowacenia słonecznego.

Modelowanie przebiegu choroby oparto na publikacjach, w których przedstawiono dane w sposób najbardziej użyteczny w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz wykorzystano dane o najwyższej wiarygodności i jakości spośród wszystkich aktualnie dostępnych danych w procesie tworzenia raportu HTA.

W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [22] zidentyfikowano 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne (*Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27], *Stockfleth 2011* [33, 34]) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).

W zidentyfikowanych badaniach stopień nasilenia AK określano za pomocą skali *Baseline Severity Index* (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*) lub wg skali Olsena (*Stockfleth 2011*) określonej w ChPL leku *Solacutan*[®]. Obie skale można uznać za równoważne, co potwierdzają eksperci medyczni oraz autorzy innych przeglądów systematycznych (np. *Vegter 2014* [38], w którym stopień nasilenia AK wg BSI jest wpisywany pod skalą Olsena). Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wielośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych. A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną 3% diklofenaku sodu w postaci żelu stosowanego dwa razy na dobę (0,5 g żelu na obszar leczenia o wymiarach 5x5 cm²) z placebo (*Stockfleth 2011*: roztwór podawany raz dziennie za pomocą małej szczoteczki) i/lub BSC (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*: 2,5% kwas hialuronowy w postaci żelu podawany dwa razy dziennie).

Schemat podawania diklofenaku w badaniach *Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011* jest zgodny z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku *Solacutan*[®] [6].

Przedstawiony okres leczenia (60-90 dni) oraz obserwacji w badaniach (4-8 tyg. oraz 6-12 msc.) jest wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Z kolei wyniki zostały przedstawione dla klinicznie istotnych punktów końcowych, które zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt. Włączone badania cechowały się również wysoką wiarygodnością zewnętrzną (stosunkowo wysoka łączna liczba pacjentów, okres obserwacji i dawkowanie zgodne z ChPL), a zatem uzyskane wyniki mają duże odniesienie do codziennej praktyki klinicznej.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne, a ich wyniki powinny być podstawą analizy efektywności kosztowej.

6.1. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej główny punkt końcowy związany był z całkowitą odpowiedzią na leczenie rozumianą, jako całkowite usunięcie wszystkich zmian chorobowych (100% czystość skóry). Punkt końcowy CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*) dotyczył oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) ograniczał się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [42].

Z uwagi na charakter populacji docelowej, tj. leczenie wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego, ocena CLNS jest nadrzędna, ponieważ ocenia wszystkie zmiany, nawet te, które nie były widoczne w okresie wyjściowym. Wyniki dla głównego punktu końcowego (całkowita odpowiedź na leczenie: CLNS=0) będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Ocena punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona po okresie *follow-up* (4-8 tyg. oraz 6 i 12 msc.) po zakończeniu terapii (EOT, ang. *end of treatment*) trwającej od 60 (*Rivers 2002*) do 90 dni (*Wolf 2001*, *Stockfleth 2011*). Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych oraz zalecana w ChPL diklofenaku 3% (optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii [6]).

- ❖ Całkowita odpowiedź na leczenie (CLNS, TLNS): We włączonych badaniach istotnie wyższą skuteczność dla całkowitej odpowiedzi na leczenie CLNS (*Wolf 2001, Rivers 2002, Stockfleth 2011*) i TLNS (*Wolf 2001, Rivers 2002*) odnotowywano u pacjentów z grupy DIK w porównaniu do grupy PL/BSC. Obliczone korzyści względne na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazują znamienność statystyczną ($p < 0,0001$) na korzyść ocenianej interwencji (RB: 2,50 (95% CI: 1,72, 3,62) dla CLNS oraz 2,70 (95% CI: 1,66; 4,38) dla TLNS. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji są również obliczone dla analizowanych punktów końcowych parametry NNT wynoszące 5 (95% CI: 4; 8) dla CLNS oraz 4 (95% CI: 3; 7) dla TLNS. Oszacowane różnice w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CLNS, TLNS) wskazują na istotność statystyczną oraz istotność kliniczną uzyskanych wyników.
- ❖ Częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq 75\%$ CLNS oraz $\geq 75\%$ TLNS) analizowana była w dwóch włączonych badaniach: *Rivers 2002* i *Wolf 2001*. U ponad 2-krotnie większej liczby pacjentów z grupy ocenianej interwencji (60%), niż z grupy kontrolnej odnotowano $\geq 75\%$ redukcję zmian CLNS oraz TLNS. Prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianych punktów końcowych w grupie leczonej diklofenakiem były 1,84 (dla $\geq 75\%$ CLNS) oraz 1,78 (dla $\geq 75\%$ TLNS) razy większe od tych prawdopodobieństw w grupie PL/BSC. Otrzymane wyniki wykazują na istotność statystyczną ($p < 0,0001$) oraz kliniczną na korzyść terapii DIK.
- ❖ Ogólna ocena korzyści (satysfakcji) z leczenia w opinii badacza (IGII, PGA) oraz pacjenta (PGII, SGA): odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą poprawę w skali PGII oraz IGII (*Rivers 2002, Wolf 2001*) był istotnie większy w grupie DIK (około 40%) niż w grupie PL/BSC (około 15%). Z kolei prawie 80% pacjentów z grupy DIK udało się uzyskać całkowitą lub istotną poprawę w skali PGII oraz IGII. Podobnie, aż 73,8% oraz 81,6% pacjentów uczestniczących w badaniu *Stockfleth 2011* uzyskało wynik 'bardzo dobry' lub 'dobry' odpowiednio w skali PGA oraz SGA. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, że leczenie DIK jest związane ze statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia korzyści z leczenia zarówno w ocenie pacjenta, jak i w ocenie badacza, niż leczenie PL/BSC. Otrzymane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji.
- ❖ Histologiczna odpowiedź na leczenie: Również istotnie lepszą histologiczną odpowiedź na leczenie określoną, jako czystość jednej predefiniowanej zmiany AK na podstawie biopsji (*Stockfleth 2011*) uzyskano w grupie DIK w porównaniu do PL/BSC. U prawie 60% pacjentów otrzymujących diklofenak biopsja wykazała brak zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.

- ❖ Redukcja liczby zmian AK: po analizowanym okresie obserwacji odnotowano istotnie większą redukcję liczby zmian AK w grupie ocenianej interwencji ($p < 0,01$), niż w grupie kontrolnej. Obliczona na podstawie badania *Rivers 2002* różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla analizowanego punktu końcowego wynosi -2,8 (95% CI: -4,12; -1,48) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść DIK ($p < 0,0001$).
- ❖ Całkowity wskaźnik grubości zmian AK: terapia ocenianą interwencją (*Rivers 2002*) zmniejsza grubość zmian AK do poziomu TTS=0 (tj. uszkodzenie widoczne, ale nie wyczuwalne) u ponad 4-krotnie większej grupy pacjentów, niż w grupie kontrolnej (PL/BSC). Pomędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść DIK; RB: 4,08 (95% CI: 1,23; 13,57).
- ❖ Stopień dyscypliny terapeutycznej raportowany w badaniu *Stockfleth 2011* zdefiniowano, jako odsetki pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik *compliance* na poziomie dobrym (80%-120%). Ponad 80% pacjentów z obu grup uzyskało 'dobry' *compliance*, a pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano znamienności statystycznej, świadcząc o równym przestrzeganiu zaleceń lekarskich przez wszystkich pacjentów.
- ❖ Skuteczność w długim okresie follow-up: w badaniu *Stockfleth 2011* analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej DIK vs PL/BSC w długim okresie obserwacji (po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia): nawrót choroby; wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie; praktyczna ocena pacjentów dotycząca aplikacji ocenianych interwencji, kompatybilności oraz rekomendacji zastosowanego leczenia. Dla obu okresów obserwacji, u ponad 80% pacjentów zmiany rogowacenia słonecznego nie powróciły. A zatem, wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi na leczenie po zastosowanej terapii DIK był bardzo wysoki. Nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. Nawrót choroby po 12 miesiącach od zakończenia leczenia odnotowano jedynie u 19% pacjentów stosujących DIK oraz u 20,2% otrzymujących PL/BSC. Prawie 90% pacjentów stosujących miejscową terapię 3% diklofenakiem w postaci żelu zarekomendowało pozytywnie zastosowane leczenie innym. Ponadto prawie wszyscy pacjenci (98,8%) określili ogólną ocenę aplikacji diklofenaku, jako 'dobrą' lub 'bardzo dobrą', świadcząc o atrakcyjności i praktyczności ocenianej interwencji w kontekście jego zastosowania w rzeczywistej praktyce klinicznej. W zakresie długoterminowych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

6.2. Bezpieczeństwo

- ❖ Zgony: W dwóch badaniach klinicznych *Wolf 2001*, *Rivers 2002* nie odnotowano zgonów. Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* w grupie ocenianej interwencji wystąpiły 3 przypadki zgonu, uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym leczeniem.
- ❖ Utrata pacjentów z badania: łączna częstość wystąpienia przerwania udziału we wszystkich włączonych badaniach ogółem oraz z powodu AEs była większa w grupie pacjentów przyjmujących diklofenak (ogółem: 11,9% oraz AEs: 7,2%) niż w grupie pacjentów przyjmujących PL/BSC (ogółem: 6,8% oraz AEs: 2,9%). W ocenie ww. punktów końcowych obliczone różnice wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej, bez uzyskania istotności klinicznej. Należy jednak podkreślić, iż miejscowe zdarzenia niepożądane (np. rumień, strupy, łuszczenie się skóry) będące najczęstszą przyczyną zaniechania terapii, a tym samym rezygnacji z badania są działaniem leku. Stosując diklofenak skóra w okresie leczenia będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych).
- ❖ Zdarzenia niepożądane: autorzy wszystkich analizowanych badań scharakteryzowali nasilenie zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych, jako łagodne lub umiarkowane. Odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane we wszystkich włączonych badaniach zostały uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Częstość wystąpienia SAEs była bardzo niska (<4%) oraz zbliżona w obu grupach. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ADR), podrażnień, zaburzeń ogólnych oraz stanów w miejscu podania było istotnie niższe w grupie ocenianej interwencji niż w grupie placebo. Z kolei, ryzyko wystąpienia wysypki, suchości skóry, rumienia oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania istotnie częściej raportowano w grupie DIK, niż w grupie PL (wyniki istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w analizowanym okresie obserwacji (60-90 dni leczenia wraz z 4-8 tyg. *follow-up*).
- ❖ Ocena tolerancji zastosowanego leczenia: bardzo dobrą lub dobrą tolerancję zastosowanego leczenia (DIK lub PL/BSC) w ocenie badaczy oraz pacjentów odnotowano aż u 85%-90% pacjentów (*Stockfleth 2011*). Porównywane terapie (DIK vs PL/BSC) były dobrze tolerowane również u pacjentów z badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002*. Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, że 60-90-dniowe leczenie 3% diklofenakiem sodu podawanym dwa razy dziennie w postaci żelu jest terapią bardzo dobrze tolerowaną przez pacjentów z wieloma zmianami AK wraz z OZN.

- ❖ Parametry laboratoryjne oraz test serologiczny: w analizowanym okresie obserwacji (Wolf 2001, Rivers 2002) nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami (DIK vs PL/BSC), jak również nie zidentyfikowano klinicznie istotnych nieprawidłowości w zakresie analizowanych parametrów laboratoryjnych (hematologia, biochemia, badanie ogólne moczu). Wynik testu serologicznego był negatywny.

6.3. Jakość życia

Celem leczenia przedmiotowej populacji pacjentów oprócz uzyskania poprawy leczonej zmiany jest również poprawa jakości życia chorego.

Każda choroba dermatologiczna, która w widoczny sposób zmienia wygląd skóry, powoduje reakcję psychologiczną pacjenta. Reakcja ta może mieć znaczący wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Osoby ze zmianami skórnymi postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne, mają zaniżoną samoocenę. Objawy somatyczne takie jak: świąd, pieczenie skóry, czy jej bolesność, są przyczyną wywołującą u chorych negatywne emocje i odczucia takie jak rozdrażnienie, przygnębienie, poczucie bezsilności, a tym samym mają wpływ na obniżenie jakości życia.

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22], nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak EQ-5D czy SF-36.

6.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMiT [2] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty-efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

W przypadku, gdy porównywane technologie dają różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie, wytyczne AOTMiT [2] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność. W randomizowanych badaniach Wolf 2001 [43], Rivers 2002 [27], Stockfleth 2011 [33, 34], oceniających skuteczność diklofenaku sodu, zaobserwowano istotne statystycznie różnice uzyskania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (główne punkty końcowe przedstawione w ocenie efektywności klinicznej DIK [22], szczegóły omówiono w rozdziale 8.3.1) na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą

kontrolną (placebo i/lub BSC). Z tego względu zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza koszty-użyteczność (CUA).

Miara wyników zdrowotnych w analizie CUA (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii, poszczególnych kategorii kosztów, różnicy w kosztach całkowitych oraz wynikach zdrowotnych, różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów. Wyniki zaprezentowano w postaci wartości średniej wraz z miarami rozrzutu (pochodzącymi z analizy probabilistycznej).
- inkrementalnych (ICUR) i bezwzględnych (CUR) współczynników kosztów do wyników zdrowotnych.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii (diklofenaku sodu) i porównanie ich do kosztów i efektów terapii alternatywnych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do dostępnych terapii. Dodatkowo efekty zdrowotne przedstawione zostały pod postacią między innymi zyskanych lat życia (ang. *life years gained*, LYG) oraz odpowiedzi na leczenie (tj. całkowite usunięcie zmian chorobowych, 100% czystość skóry).

Odniesienie do art.13

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Analiza kliniczna [22] zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości leku diklofenak sodu w postaci żelu nad placebo i/lub BSC (Wolf 2001 [43], Rivers 2002 [27], Stockfleth 2011 [33, 34]).

W przypadku analizowanego leku stosowanego w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego nie ma aktualnie refundowanego aktywnego komparatora (jedynie dostępne jest BSC w postaci maści recepturowych, które są finansowane przez płatnika publicznego), w związku, z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [36].

7. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z miejscowym leczeniem wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty diklofenaku sodu w postaci żelu;
- ❖ koszty leczenia wspomagającego (BSC);
- ❖ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ❖ koszty wizyt ambulatoryjnych.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 9 listopada 2016 roku.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różnią się dla porównywanych interwencji i wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z utraconą produktywnością, gdyż rozpatrywana w niniejszej analizie populacja to pacjenci w większości po 65 roku życia, więc są to osoby w wieku emerytalnym (średni wiek początkowy to 67 lat na podstawie badań *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33]). Natomiast koszty utraconej produktywności w analizach farmakoeconomicznych szacuje się do osiągnięcia przez pacjentów wieku emerytalnego.

Ponieważ w analizie ekonomicznej należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (tj. zużyte gramy produktów). W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

7.1. Koszty diklofenaku sodu

Diklofenak sodu w postaci żelu (lek *Solacutan*[®], 30 mg/g) nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [25]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Solacutan*[®] będzie finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym od lipca 2017 r.

Cenę hurtową preparatu *Solacutan*[®] w postaci żelu obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [24] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [37].

Tabela 5 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Solacutan*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
<i>Solacutan</i> [®] , żel, 30 mg/g, 26 g	■	■	■	(firma Zlecająca, 24, 37)

op. – opakowanie

W sytuacji wprowadzenia refundacji diklofenaku sodu w postaci żelu w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę analizowany lek będzie wydawany pacjentom z 30% odpłatnością, a limit refundacji będzie równy cenie detalicznej za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 5.7)).

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Solacutan*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [37].

Tabela 6 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Solacutan*[®] wydawanego w aptece na receptę

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Solacutan</i> [®] , żel, 30 mg/g, 26 g	■	■	■	■	■

*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 50)

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem *Solacutan*[®] należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę i delikatnie rozprowadzić. Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej. Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm (tj. 25 cm²) nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni. [6]

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (g) leku zamieszczono w rozdziale 7.5.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe diklofenaku w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 7 Koszty jednostkowe diklofenaku w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy diklofenaku [PLN/g]			[24, 37]

7.2. Koszty leczenia wspomagającego

W przypadku leczenia rogowacenia słonecznego terapią alternatywną jest brak leczenia aktywnego, które nie pociąga za sobą żadnych świadczeń z katalogu świadczeń szpitalnych, jedynie koszty maści recepturowych z perspektywy płatnika publicznego.

BSC, czyli najlepsze leczenie wspomagające w przypadku pacjentów z AK, którzy aktualnie nie mają dostępu do refundowanych technologii stosowanych w miejscowym leczeniu AK, to zazwyczaj preparaty o charakterze zmiękczająco-nawilżającym (mocznik + kwas salicylowy) [21]. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych pacjentom z AK przepisuje się maści recepturowe, które nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia). Zgodnie z ustawą refundacyjną [37] lek recepturowy to lek sporządzony w aptece na podstawie recepty lekarskiej. W tabeli poniżej przedstawiono skład maści, jaki przepisują dermatolodzy (opinia dwóch ekspertów medycznych [21]).

Tabela 8 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [21]

Skład maści na 100 g (E1)	Skład maści na 100 g (E2)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. Salicylicii 2,0 ▪ Urea 15,0 ▪ Vaselini hydrophilici ad 100,0 ▪ Mf. Ung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ac. Salicylicii 5,0 ▪ Urea 10,0 ▪ Lanolini ▪ Vaselini ▪ Aq. desr. Aa ad 100

Zgodnie z ustawą refundacyjną leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych lub z leków gotowych, dla których została wydana decyzja administracyjna o objęciu refundacją, są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Odpłatność ryczałtowa wynosi 0,50% wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa

Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (Dz. U. Nr 200, poz. 1679, z 2004 r. Nr 240, poz. 2407 oraz z 2005 r. Nr 157, poz. 1314), z zaokrągleniem do pierwszego miejsca po przecinku. W odniesieniu do powyższego - kwota ryczałtu za lek recepturowy wynosić będzie 10,00 PLN (minimalne wynagrodzenie za pracę w 2017 roku wynosi 2 000 PLN [31]). Ilość leku recepturowego, którego dotyczy wspomniana odpłatność ryczałtowa, którą może nam przepisać lekarz na jednej receptce w przypadku maści, kremów, mazideł, past oraz żeli - do 100 gramów [30].

W celu ustalenia ceny maści recepturowej, na podstawie składu podanego przez ekspertów medycznych przeprowadzono ankietę w 15 różnych aptekach (dane aptek wraz z podanymi cenami zamieszczono w załączniku 15.3, Tabela 52). W tabeli poniżej przedstawiono skalkulowany średni koszt maści recepturowej w zależności od przyjętej perspektywy.

Tabela 9 Koszty maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy

Produkt	Średnia cena [PLN]	Poziom. odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]	Źródła danych
Maść recepturowa 100 g	73,31	ryczałt	10,00	63,31	załącznik 15.3, Tabela 52

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (g) leku zamieszczono w rozdziale 7.5.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 10 Koszty jednostkowe maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy maści recepturowej [PLN/g]	-0,63 (0,6331)	-0,73 (0,7331)	załącznik 15.3, Tabela 52

Wg danych NFZ dotyczących wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych w okresie styczeń-sierpień 2016 r. [16] wydano 2 877 159,48 opakowań leków recepturowych, a kwota refundacji wyniosła 206 308 485,65 PLN (co daje kwotę 71,71 PLN za opakowanie leku recepturowego). Biorąc pod uwagę powyższe oszacowanie kosztu maści recepturowej z perspektywy NFZ na podstawie badania ankietowego w wysokości 63,31 PLN jest prawidłowe.

7.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W głównych badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej (*Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27], *Stockfleth 2011* [33]) większość zdarzeń niepożądanych było związanych ze skórą. Do najczęściej zgłaszanych należały: świąd, reakcje w miejscu podania, suchość skóry, wysypka i rumień. Zdarzenia niepożądane ze strony układu nerwowego związane były z miejscem podania (parestezje, przeczulica, mrowienie).

W badaniach klinicznych (*Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27], *Stockfleth 2011* [33]) nasilenie zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych autorzy scharakteryzowali, jako łagodne lub umiarkowane. Wszystkie odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane we wszystkich włączonych badaniach zostały uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach oraz niska (<4%). Działania niepożądane związane z leczeniem istotnie częściej obserwowano w grupie kontrolnej (75,5%) niż w grupie ocenianej interwencji (63,8%) [33].

Istotnym jest jednak fakt, iż miejscowe zdarzenia niepożądane w zakresie skóry (suchość skóry, rumień, złuszczenie i owrzodzenie skóry) to objawy działania ocenianego leku. Stosując terapię miejscową przy udziale DIK skóra początkowo będzie wyglądała gorzej (potwierdzone opinią ekspertów medycznych [21]). Z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie.

7.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Wśród specjalistów dermatologów odnotowuje się różne opcje podejścia do problemu AK. Część dermatologów zaleca obserwację i niepodejmowanie leczenia, inni podejmują się leczenia szerszego pola skóry z uszkodzeniami słonecznymi oraz AK, czyli leczenia tzw. obszarów zagrożenia nowotworowego [41]. Wg opinii ekspertów medycznych pacjenci stosujący leczenie miejscowe (zarówno diklofenakiem jak i w przypadku wyłącznie leczenia wspomagającego) zgłaszają się na wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wizyty będą realizowane w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” oraz „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, obejmującego ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub ocenę przebiegu leczenia, w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych [21].

Tabela 11 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni dermatologicznej

Parametr	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych (kod świadczenia)	Wycena punktowa (pkt.)	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Wizyta w poradni dermatologicznej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7	8,99	62,93	[15, 21, 45, 46, 49]
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	3,5	8,99	31,47	

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2016 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii” [15]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.5. Zużycie zasobów

Liczba zużytych g leku

W publikacjach do badań klinicznych *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33] włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] nie podano informacji dotyczącej zużycia w gramach diklofenaku oraz PL/BSC. W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [22] zidentyfikowano dodatkowe dane dla wyżej wymienionych badań klinicznych (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*), w których znajdują się informacje na temat średniego zużycia interwencji w g oraz średniego czasu leczenia (dokument FDA [9]).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące długości leczenia oraz średniej liczby g wykorzystanych w tym okresie zaczerpnięte z dokumentu FDA [9]. Na tej podstawie skalkulowano średnie dzienne zużycie g na jednego pacjenta.

Tabela 12 Średni czas leczenia oraz średnia liczba g wykorzystanych w tym okresie [9]

Badanie [źródła danych]	Interwencja	Długość leczenia [dni]	Średnia liczba g na cykl leczenia
<i>Wolf 2001</i> [9, 43]	DIK	74,7	106,9
	PL/BSC	79,5	127,7
<i>Rivers 2002</i> [9, 27]	DIK	61,0	112,0
	PL/BSC	58,0	101,0
	Średnia	68,30	111,90

Średnie dzienne zużycie g na jednego pacjenta wynosi 1,64 g/dobę (tj. 111,9 g/68,3 dni) dla analizowanych interwencji. Zgodnie z ChPL leczenie diklofenakiem sodu zwykle trwa od 60 do 90 dni. Na podstawie danych dotyczących długości leczenia w badaniach *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] zamieszczonych w dokumentach FDA [9] skalkulowano średnią długość leczenia.

Ponieważ modelowanie przedstawiono osobno dla terapii 60-dniowej oraz 90-dniowej (zgodnie z ChPL oraz badaniami [27, 33, 43]) oszacowano średnią długość leczenia z badania *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27].

Tabela 13 Średni czas leczenia dla terapii 60-dniowej oraz 90-dniowej [9]

Badanie [źródła danych]	Interwencja	Długość leczenia odnotowana w badaniach [dni]	Średnia długość leczenia [dni]
<i>Wolf 2001</i> [9, 43]	DIK	74,7	77,10
	PL/BSC	79,5	
<i>Rivers 2002</i> [9, 27]	DIK	61,0	59,50
	PL/BSC	58,0	

Na podstawie powyższych danych w modelu założono, że średnia długość leczenia diklofenakiem oraz PL/BSC wynosi 59,5 dni dla terapii 60-dniowej oraz 77,10 dla terapii 90-dniowej.

Tabela 14 Zużycie poszczególnych leków

Parametr	Model dla terapii 60-dniowej	Model dla terapii 90-dniowej	Źródła danych
Zużycie leku na dzień [g]	1,64		[9, 27, 43]
Średnia długość leczenia	59,50	77,10	[9, 27, 43]
Zużycie leku na cykl leczenia [g]	97	126	kałkulacja

Liczba wizyt ambulatoryjnych

Na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że pacjenci z AK, u których rozpoczęto leczenie miejscowe diklofenakiem zgłaszają się na 3 wizyty do poradni dermatologicznej w trakcie leczenia (2 wizyty za 7 pkt. „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, 1 za 3,5 pkt. „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”), a następnie raz do roku (wizyta za 7 pkt. „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”). [21] W ramach świadczenia W12 wykonuje się badanie dermatoskopowe oznaczone kodem 99.9953 [21, 47].

W przypadku PL/BSC chorzy powinni zgłaszać się do dermatologa średnio co 3 miesiące w celu monitorowania zmian chorobowych (wszystkie wizyty za 7 pkt. W12). Biorąc jednak pod uwagę rzeczywistą sytuację polskich pacjentów oraz wymagane skierowanie do lekarzy dermatologów 4 wizyty w przypadku jednego pacjenta są mało prawdopodobne. Analiza NFZ wskazuje ponadto, że w skali całego kraju ponad 79,6% pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych wymagało w ciągu roku jednej lub maksymalnie dwóch

porad [19]. Biorąc pod uwagę powyższe założono konserwatywnie, że chorzy w grupie PL/BSC będą się zgłaszali na wizyty średnio 2 razy w ciągu roku.

W tabeli poniżej przedstawiono średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta z rogowacieniem słonecznym.

Tabela 15 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta z AK

Ścieżka leczenia	Liczba wizyt	Źródła danych
Diklofenak	3 wizyty (po 1-2 tyg., około 3 miesiąca, około roku, 2xW12, 1xW11), a następnie raz do roku (W12)	[21]
PL/BSC	2 wizyty w ciągu roku (W12)	[19, 21]

8. Modelowanie

8.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej diklofenaku sodu w postaci żelu w miejscowym leczeniu wielu (co najmniej 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) skonstruowano model decyzyjny Markowa z rocznym horyzontem czasowym. Wybrany horyzont czasowy jest wystarczający do wykazania różnic w kosztach oraz wynikach porównywanych terapii, ponieważ w tym okresie prawdopodobna jest ocena stanu pacjenta pod kątem nie tylko leczenia początkowego, ale przede wszystkim wystąpienia nawrotów choroby.

Modelowanie oparto na badaniach *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33, 34], w których populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej we wniosku refundacyjnym (w badaniach brali udział pacjenci powyżej 18 r. ż., z co najmniej 5 zmianami ognisk rogowacenia słonecznego występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego). Wszystkie włączone badania są prospektywnymi, wielośrodkowymi badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Włączone badania (*Wolf 2001*, *Rivers 2002*, *Stockfleth 2011*) składały się z: fazy skryningu (pierwsza wizyta; 6 dni przed przyjęciem leku), fazy leczenia wynoszącego 60-90 dni oraz fazy obserwacji (*follow-up*) po zakończonym leczeniu wynoszącej 30 dni w przypadku badań *Wolf 2001*, *Rivers 2002* oraz 8 tyg. (56 dni), 6 miesięcy i 1 rok w przypadku badania *Stockfleth 2011*. Wyniki badań *Wolf 2001* oraz *Rivers 2002* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Wolf* z 2001 r. [43] oraz *Rivers* z 2002 r. [27]), odnaleziono również dodatkowe dane w postaci dokumentu FDA [9] oraz komentarza obu autorów do ww. badań [28], w którym zostały ponownie przekalkulowane wskaźniki odpowiedzi. Z kolei, wyniki badania *Stockfleth 2011* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Stockfleth* z 2011 oraz 2012 roku [33, 34]), a dodatkowe dane odnaleziono w źródłach niepublikowanych: rejestrze *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu) oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) [44]. Pozostałe dane pochodzą z publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu (szczegóły rozdział 8.3.1.2).

Celem wszystkich analizowanych badań była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa DIK vs PL/BSC w 60-90-dniowym okresie leczenia wraz z okresem obserwacji wynoszącym min. 30 dni od zakończenia leczenia. Dodatkowo, w badaniu *Stockfleth 2011* przedstawiono wyniki dla 6-miesięcznego oraz rocznego okresu obserwacji (długi *follow-up* jest istotny w ocenie takich punktów końcowych jak nawroty).

Model uwzględniał trzy stany zdrowia: „stan wyjściowy, AK”, „odpowiedź na leczenie” oraz „zgon”. W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść opisanymi w rozdziale 8.3.1.2 dotyczącym parametrów uwzględnionych w modelu.

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- diklofenak w postaci żelu stosowany dwa razy dziennie,
- placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające, PL/BSC (preparaty o charakterze zmiękczająco-nawilżającym stosowane również dwa razy dziennie).

Populację docelową w modelu stanowili pacjenci powyżej 18 roku życia z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN). W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia miejscowego w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi.

Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez ekspertów medycznych. Z uwagi na różną, zalecaną długość leczenia wyniki modelowania przedstawiono osobno dla terapii 60-dniowej oraz 90-dniowej (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru okresu leczenia (parametr „horyzont”) oraz perspektywy (parametr „perspektywa”).

Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 lub 4 miesięcy (tj. 60 lub 90 dni leczenia + 30 dni). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych oraz jest zgodny z okresem całkowitego zagojenia zmian (całkowite zagojenie zmiany lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia diklofenakiem sodu, z tego względu długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 miesięcy (60+30 dni) lub 4 miesięcy (90+30 dni) [6, 27, 28, 43].

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia zdrowotne:

- „Stan wyjściowy, AK” – stan początkowy w modelu; w tym stanie znajdowali się pacjenci z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia

słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z OZN. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ✓ „stan wyjściowy, AK”,
 - ✓ „odpowiedź na leczenie”,
 - ✓ „zgon”.
- „Odpowiedź na leczenie” - pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku odpowiedzi na leczenie lub występuje u nich nawrót choroby i powrót do terapii, dzięki, której uzyskano wcześniejszą odpowiedź tj. do DIK lub BSC. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
 - ✓ „odpowiedź na leczenie”,
 - ✓ „stan wyjściowy, AK” (nawrót choroby),
 - ✓ „zgon”.
 - „Zgon” - stan terminalny (absorbujący).

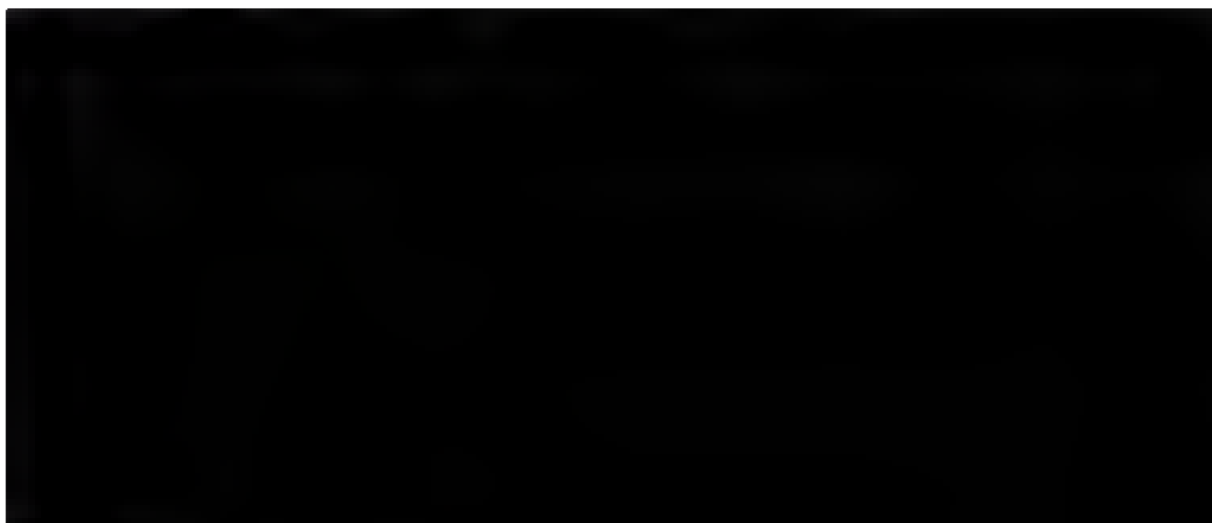


Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [29] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru okresu leczenia (60 lub 90 dni) oraz perspektywy).

8.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model:

Założenia ogólne:

- Prosty model decyzyjny Markowa z rocznym horyzontem czasowym. Długość jednego cyklu Markowa w modelu ustalono na poziomie 3 lub 4 miesięcy (tj. 60 lub 90 dni leczenia + 30 dni). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych oraz jest zgodny z okresem całkowitego zagojenia zmian (całkowite zagojenie zmiany lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia diklofenakiem sodu, z tego względu długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 miesięcy (60+30 dni) lub 4 miesięcy (90+30 dni)) [6, 27, 28, 43]. Przy opisywaniu modeli oraz przedstawieniu wyników używano sformułowania „model 60 dni” (z długością cyklu równą 60+30 dni) oraz „model 90 dni” (z długością cyklu równą 90+30 dni).
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18 r.ż., z wieloma (≥ 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).
- Populacja w modelu definiowana jest za pomocą: wieku oraz płci. Charakterystykę wyjściową analizowanej populacji docelowej ze względu na wyjściowy wiek pacjentów oraz płeć zaczerpnięto z badań *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33] na podstawie, których dokonano modelowania w ocenianej jednostce chorobowej dla 60 i 90 dni leczenia (średni wiek: 67 lat, odsetek mężczyzn: 81%, szczegóły rozdział 8.3.1.1).

- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem diklofenaku sodu dwa razy dziennie lub do PL/BSC w ramach, którego pacjenci stosują preparaty o charakterze zmiękczająco-nawilżającym również dwa razy dziennie.
- W przypadku wystąpienia nawrotu choroby będzie stosowany ten produkt, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą poprawę zmiany tj. DIK lub PL/BSC.
- Do analizy wykorzystano rzeczywiste zużycie ocenianych interwencji zareportowane w badaniach (szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 7.5).

Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty diklofenaku sodu w postaci żelu; koszty leczenia wspomagającego (BSC) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.
- Schemat postępowania w trakcie terapii miejscowej w rogowaceniu słonecznym ustalony został na podstawie opinii ekspertów medycznych [21], wytycznych klinicznych [26, 40, 41] oraz badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [22].
- Średnia długość leczenia diklofenakiem sodu wynosząca 77,10 dni oraz 59,5 dni została ustalona na podstawie badań *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27]. Obydwa okresy są zgodne z zalecanym czasem leczenia diklofenakiem sodu w ChPL [14] (60-90 dni). Z uwagi na odmienne zużycie zasobów dla powyższych okresów leczenia wyniki modelowania przedstawiono osobno dla dwóch okresów (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru okresu leczenia (parametr „horyzont”).
- W przypadku PL/BSC na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że chorzy będą stosowali maści recepturowe o charakterze zmiękczająco-nawilżającym dwa razy dziennie [21].
- Średnie dzienne zużycie g na jednego pacjenta wynoszące 1,64 g/dobę (tj. 111,9 g/68,3 dni) dla analizowanych interwencji skalkulowano na podstawie danych dotyczących średniej długości leczenia oraz średniej liczby g wykorzystanych w tym okresie zaczerpniętych z dokumentu FDA [9] (szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 7.5).
- W analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków. W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.
- Na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że pacjenci z AK, u których rozpoczęto leczenie miejscowe diklofenakiem zgłaszają się na 3

wizyty do poradni dermatologicznej w trakcie leczenia (2 wizyty za 7 pkt, 1 za 3,5 pkt), a następnie raz do roku (wizyta za 7 pkt). W przypadku PL/BSC założono konserwatywnie, że chorzy zgłaszają się do dermatologa średnio 2 razy w ciągu roku w celu monitorowania zmian chorobowych (wszystkie wizyty za 7 pkt.). [19, 21]

Założenia dotyczące stanów zdrowotnych:

- Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie rozumiane, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych, 100% czystość skóry – brak zmian AK po okresie *follow-up* zostały zaczerpnięte z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej: *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33]. Szczegóły wyboru kalkulacji prawdopodobieństw zamieszczono w rozdziale 8.3.1.2.
- Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby ustalono w oparciu o publikację *Stockfleth 2012* [34], w którym nawrót zmian AK definiowany był, jako brak utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej czystości skóry) 6 i 12 miesięcy po zakończeniu 12 tyg. leczenia. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 8.3.1.2.
- Prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2015 roku [13]).
- W modelu wykorzystano wartości użyteczności dla populacji z aktualnym AK bez podziału na grupy wiekowe oraz użyteczność dla AK leczonego na podstawie zidentyfikowanego w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania badania *Tennvall 2015* [35]. Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu przedstawiono w rozdziale 8.3.1.4.

8.3. Parametry i dane wejściowe modelu

8.3.1. Parametry efektywności klinicznej

8.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów powyżej 18 roku życia z wieloma (co najmniej 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. Zgodnie z ChPL leku *Solacutan*[®] nie należy stosować u dzieci, ze względu na brak ustalenia zakresu dawkowania i wskazań do stosowania [6].

Charakterystykę wyjściową analizowanej populacji docelowej ze względu na wyjściowy wiek pacjentów (średnio 67 lat) oraz płeć (81% mężczyzn) zaczerpnięto z badań *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33] na podstawie, których dokonano modelowania w ocenianej jednostce chorobowej dla 60 i 90 dni leczenia.

Tabela 16 Charakterystyka wyjściowa populacji

Parametr	<i>Wolf 2001</i> * [43]		<i>Stockfleth 2011</i> [33]		<i>Rivers 2002</i> [27]		Średnia ważona
	DIK 90	PL/BSC 90	DIK 90	PL/BSC 90	DIK 60	PL/BSC 60	
Liczba pacjentów (N)	59	59	185	98	48	49	-
Odsetek mężczyzn (n/N)	74,6%* (44/59)	76,3%* (45/59)	84,3% (156*/185)	84,7% (83*/98)	68,8%* (33/48)	83,7%* (41/49)	81%
Średni wiek w latach (SD) [zakres]	65,4 (12,3) [35-87]	64,8 (10,6) [45-85]	71,6 [46-86]	72,3 [59-85]	70 (10) [47-86]	65 (9) [45-83]	67

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; *w publikacji *Wolf 2001* [43] nie zamieszczono charakterystyki wyjściowej badanej populacji, dane zaczerpnięto z materiałów rejestracyjnych FDA (dane w zakresie kluczowych założeń włączonych badań zawarto w materiałach FDA [9]); *obliczono na podstawie dostępnych danych

8.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Odpowiedź na leczenie

Badania dla porównania DIK vs PL/BSC zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej [22] (*Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33]).

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacjach, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować, jako pochodzące z pełnotekstowych publikacji *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33, 34] chyba, że w analizie zaznaczono inaczej.

W ocenie skuteczności klinicznej analizowano punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie rozumianą, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100% czystość skóry). Punkt końcowy CLNS (ang. *Cumulative Lesion Number Score*) dotyczył oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS (ang. *Target Lesion Number Score*) ograniczał się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [42].

Ocena głównych punktów końcowych z zakresu skuteczności została przeprowadzona po okresie *follow-up* (czyli minimum 30 dni od zakończenia leczenia). Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych (w ChPL dla leku diklofenak wskazane jest, że optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii [6]).

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie podstawowej zostaną uwzględnione prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie rozumiane, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100%) po okresie *follow-up* na podstawie badań *Wolf 2001* [43], *Rivers 2002* [27] oraz *Stockfleth 2011* [33]. Prawdopodobieństwa braku wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyznaczono w modelu, jako prawdopodobieństwa zdarzenia przeciwnego. Osobno przedstawiono wyniki dla okresu 90+30 dni oraz 60+30 dni.

Tabela 17 Odpowiedź na leczenie rozumiana, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (CLNS)

Źródła danych	Odpowiedź na leczenie (CLNS=0)		
	DIK (n/N)	PL/BSC (n/N)	p
<i>Wolf 2001</i> [43] - model 90 dni	47% (27*/58)	19% (11*/59)	<0,001
<i>Stockfleth 2011</i> [33] - model 90 dni	32% (59*/183)	15,1% (14*/96)	0,0013
<i>Rivers 2002</i> [27] - model 60 dni	31% (15*/48)	8% (4*/49)	0,0214

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; p – prawdopodobieństwo; *obliczono na podstawie dostępnych danych

Ponieważ dwa badania *Wolf 2001* [43] i *Stockfleth 2011* [33] dotyczą oceny w dłuższym okresie (90 dni i 12 tygodni) prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie rozumianej, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych obliczono na podstawie metaanalizy proporcji. W przypadku, gdy nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań metaanalizę wyników przeprowadzono, używając modelu efektów stałych (ang. *fixed effect model*), natomiast dla punktów końcowych, które osiągnęły znamienność statystyczną w teście niejednorodności, zastosowano model efektów losowych (ang. *random effect model*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*[®] (wersja 2.8.0). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 15.4.

Tabela 18 Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie na cykl modelu

Parametr	Odpowiedź na leczenie (CLNS=0)		Źródła danych
	DIK [95% CI]	PL/BSC [95% CI]	
Model 90 dni	0,38 [0,25; 0,53]	0,17 [0,11; 0,23]	metaanaliza proporcji na podstawie badań <i>Wolf 2001</i> [43] i <i>Stockfleth 2011</i> [33]

Parametr	Odpowiedź na leczenie (CLNS=0)		Źródła danych
	DIK [95% CI]	PL/BSC [95% CI]	
Model 60 dni	0,31 [0,19; 0,46]*	0,08 [0,02; 0,20]*	Rivers 2002 [27]

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); *CI skalkulowany przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® (wersja 2.8.0) za pomocą metody *Clopper-Pearson*

Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczone za pomocą pozostałych punktów końcowych (TLNS=0, czyli ocena zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych jedynie w okresie wyjściowym oraz częściowa odpowiedź na leczenie definiowana, jako uzyskanie, co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych ($\geq 75\%$ CLNS, $\geq 75\%$ TLNS)) w badaniach *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 19 Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie – analiza wrażliwości

Parametr [źródła danych]	Model 90 dni		Model 60 dni	
	DIK (n/N)	PL/BSC (n/N)	DIK (n/N)	PL/BSC (n/N)
TLNS=0* [43]	0,50 (29*/58)	0,20 (12*/59)	0,33 (16*/48)	0,10 (5*/49)
$\geq 75\%$ CLNS** [28]	0,69 (40/58)	0,44 (26/59)	0,52 (25/48)	0,20 (10/49)
$\geq 75\%$ TLNS** [28]	0,71 (41/58)	0,48 (28/59)	0,56 (27/48)	0,22 (11/49)

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; *na podstawie badania *Wolf 2001* [43], w badaniu *Stockfleth 2011* [33] autorzy nie analizowali tego punktu końcowego; **ocena redukcji zmian chorobowych określona, jako częściowa, na poziomie $\geq 75\%$ została przedstawiona w publikacji *Rivers 2007* [28] (autorzy zdecydowali się na ponowne przekalkulowanie wskaźnika odpowiedzi przedstawionych w badaniach *Rivers 2002* | *Wolf 2001*); * obliczono na podstawie dostępnych danych

Nawrót choroby

Z uwagi na nawrotowy charakter rogowacenia słonecznego w analizie ekonomicznej konieczne jest uwzględnienie wskaźnika nawrotów. Celem oszacowania częstości wystąpienia nawrotu zmiany po zastosowanym leczeniu miejscowym diklofenakiem oraz placebo/BSC dokonano analizy dostępnej literatury poprzez zastosowanie dwustopniowego podejścia:

- Analiza badań włączonych do analizy efektywności klinicznej dotyczących ocenianej interwencji [22].
- Dodatkowe uzupełniające wyszukiwanie przeprowadzone w bazie *Pubmed* z zastosowaniem czulej strategii (wyszukiwanie dla populacji pacjentów z AK, nie tylko stosujących diklofenak) z uwagi na istotność poszukiwanego parametru. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.11.2016 r., a strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 15.6.

Tabela 20 Kryteria włączenia publikacji dotyczących częstości nawrotu

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z licznymi (co najmniej 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).	Jeśli nie zostaną zidentyfikowane dowody dla wnioskowanej populacji; rozważone zostanie rozszerzenie kryteriów dla populacji pacjentów z AK.
Interwencja/komparator	INT: 3% Diklofenak sodu. KOM: placebo/BSC.	-
Follow up	Dłuższy niż czas trwania leczenia (60-90 dni).	W związku z przyjętym horyzontem w modelu preferowany rok.
Punkt końcowy	Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót.	-
Rodzaj badania	Badania RCT oraz obserwacyjne z grupą kontrolną.	-

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano dodatkowych badań pierwotnych dla diklofenaku, niż te włączone do analizy klinicznej. Dodatkowym potwierdzeniem są również dane przedstawione w odnalezionym przeglądzie systematycznym *Werner 2013* [39], w którym *recurrence rate* był poszukiwanym punktem końcowym. Jedynym badaniem, które spełnia kryteria włączenia (częstość nawrotów po zastosowaniu diklofenaku i placebo/BSC) jest badanie *Stockfleth 2011* [34], które zostało również zidentyfikowane oraz włączone do analizy efektywności klinicznej [22].

W badaniu *Stockfleth 2011* [34] nawrót zmian AK definiowany był, jako brak utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej czystości skóry) 6 i 12 miesięcy po zakończeniu 12 tyg. leczenia. Wyniki w badaniu przedstawiono, jako wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi, tj. utrzymanie się całkowitego wygojenia zmian chorobowych.

Tabela 21 Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu z badania *Stockfleth 2011* [34]

Parametr	DIK		PL/BSC		Źródła danych
	wartość	p	wartość	p	
Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi w okresie 12 miesięcy	0,81	0,02476	0,80	0,02476	<i>Stockfleth 2011</i> [34]
Brań utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w okresie 12 miesięcy (nawrót)	0,19 [0,16; 0,23]	-	0,20 [0,15; 0,27]	-	kałkulacja (zdarzenie przeciwne)

p – prawdopodobieństwo; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); *CI skalkulowany przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® (wersja 2.8.0) za pomocą metody *Clopper-Pearson*

Następnie roczne prawdopodobieństwa, zaczerpnięte z publikacji *Stockfleth 2012* [34] przeskalowano na prawdopodobieństwa na cykl (3 lub 4 miesiące), zgodnie ze wzorem:

$$1 - (1 - p_{\text{roczne}})^{\text{długość cyklu}/12} \quad (1)$$

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22 Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w przeliczeniu na cykl modelu

Parametr	Model 60 dni		Model 90 dni		Źródła danych
	DIK 60	PL/BSC 60	DIK 90	PL/BSC 90	
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu	0,0514	0,0549	0,0679	0,0725	<i>Stockfleth 2011</i> [34]/ wzór 1

Śmiertelność

W badaniach klinicznych *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] punkt końcowy, jakim jest zgon pacjenta nie był rozważany. Jedynie w badaniu *Stockfleth 2011* [33] w grupie ocenianej interwencji wystąpiły 3 przypadki zgonu, uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym leczeniem. Także przegląd systematyczny przeprowadzony dla danych epidemiologicznych, w tym również dla wskaźników śmiertelności (strategia wyszukiwania w załączniku 15.6) nie doprowadził do identyfikacji danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji AK. Biorąc jednak pod uwagę średni wiek pacjentów w modelu (67 lat) ryzyko zgonu jest większe w tej grupie wiekowej (roczne prawdopodobieństwo zgonu w ogólnej populacji wynosi 0,02816 dla mężczyzn i 0,01240 dla kobiet w wieku 67 lat [13]). Z tego względu prawdopodobieństwo zgonu w modelu nie odnosi się do śmiertelności związanej z AK, ale do śmiertelności w ogólnej populacji. Zgon został uwzględniony, jako stan w modelu, który pozwala na oszacowanie skuteczności leczenia nie tylko w kategoriach kosztowej-efektywności, ale również kosztowej-użyteczności, która określa nam koszt za zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2015 roku [13], szczegóły przedstawiono w załączniku 15.4, Tabela 55).

W modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta (Tabela 16) przeliczone zostało na cykl (3 lub 4 miesiące) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p = 1 - \left(1 - p_{\text{zgonu roczne GUS}}\right)^{\frac{\text{długość cyklu}}{12}} \quad (2)$$

8.3.1.3. Wskaźnik compliance

W literaturze kwestia stosowania do zaleceń lekarskich u pacjentów dermatologicznych (stosujących terapie miejscowe) jest często podnoszona [3]. Należy jednak zwrócić uwagę na zróżnicowanie definicji wskaźników związanych ze stosowaniem się do zaleceń w badaniach.

W przypadku leków podawanych miejscowo, częstym wskaźnikiem będącym przedmiotem oceny są *adherence* oraz *persistance*, odmiennie definiowane i kalkulowane w publikacjach, przy czym najczęściej parametry te dotyczą długości trwania terapii oraz częstości aplikacji interwencji. W przypadku analizy ekonomicznej wskaźnikiem najbardziej użytecznym jest jednak *compliance* kalkulowany poprzez rzeczywiste zużycie leku (liczbę gramów).

Ponieważ wskaźniki *compliance* raportowane w badaniach klinicznych mogą różnić się od tych obserwowanych w rzeczywistej praktyce, w celu oszacowania wartości *compliance* dla ocenianej interwencji przeprowadzono uzupełniające wyszukiwanie tego parametru w bazie *Medline* przez *PubMed*. Strategię wyszukiwania przeprowadzoną dn. 10.11.2016 r. zamieszczono w rozdziale 15.6).

Tabela 23 Kryteria włączenia publikacji dotyczących wartości *compliance*

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z licznymi (co najmniej 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).	Jeśli nie zostaną zidentyfikowane dowody dla wnioskowanej populacji, rozważone zostanie rozszerzenie kryteriów dla populacji pacjentów z AK.
Interwencja/komparator	INT: 3% Diklofenak sodu. KOM: placebo/BSC.	-
Follow up	Czas trwania leczenia: 60-90 dni.	-
Punkt końcowy	Wartość wskaźnika <i>compliance</i> mierzona na podstawie zużycia substancji.	-
Rodzaj badania	Badania wtórne oraz obserwacyjne.	Badania eksperymentalne zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego [22].

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano aktualny przegląd systematyczny *Foley 2016* [12] (obejmujący dane z okresu 01.2004-01.2015), którego celem było przedstawienie dowodów naukowych dotyczących wartości *adherence* oraz *persistance* obserwowanych w badaniach klinicznych oraz „*real-world studies*”.

Mając na uwadze wspomniane wcześniej rozbieżności w zakresie rodzaju badania planowano wykorzystać badania obserwacyjne. Autorzy włączyli do

przeglądu 4 badania obserwacyjne, w których oceniano diklofenak, jednak ze względu na fakt, iż w badaniach tych oprócz ocenianej interwencji pacjenci mogli przyjmować inne terapie miejscowe stosowane w AK odstąpiono od wykorzystania tych danych w analizie (długość przyjmowanej terapii, a zatem rodzaj stosowanej interwencji ma wpływ na stosowanie się do zaleceń lekarskich). Autorzy ocenianego przeglądu systematycznego *Foley 2016* [12] włączyli 2 badania kliniczne dotyczące diklofenaku: *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] do oszacowania poszukiwanych parametrów. Na potrzeby przygotowywanej przez nich analizy, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia przelożono na wartość wskaźnika *adherence*. Dla diklofenaku odsetek ten wyniósł od 10,4% (60 dniowy *follow up*) do 24,1% (90 dniowy *follow up*). A zatem założyć można, iż rezygnacja pacjentów z leczenia może przelożyć się na spodziewaną wielkość zużycia maści. *Compliance* mierzony właśnie ilością wykorzystanej maści przez pacjentów, jest wskaźnikiem, który powinien zostać wykorzystany w analizie ekonomicznej, jako zmienna, która może mieć kluczowy wpływ na zużycie leku. Ponieważ w publikacjach *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] nie podano wartości wskaźnika *compliance* skorzystano z dokumentu FDA [9], w których takie szczegółowe dane zostały podane. Zaraportowane wskaźniki *compliance* nawet pomimo krótszego czasu trwania terapii (77 dni) niż spodziewany czas trwania terapii (do 90 dni) w badaniu *Wolf 2001* [43] był bliski 100% dla diklofenaku i nieznacznie przekraczał 100% dla placebo. A zatem założyć można, iż nawet krótszy czas przyjmowania leku (niższy *persistance/adherence*) nie przekłada się na zmniejszenie spodziewanego zużycia żelu. Z tego względu zrezygnowano z wykorzystania współczynnika *compliance* (założono jego wartość na poziomie 100%), co jest podejściem konserwatywnym, a do analizy wykorzystano rzeczywiste zużycie zaraportowane w badaniach (szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 7.5).

8.3.1.4. Użyteczności

Jakość życia mierzona jest w zakresie wag użyteczności, podstawowej miary związanej z jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Użyteczność najczęściej przyjmuje wartość w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza pełne zdrowie, 0 odpowiada zgonowi. Możliwe są także wartości ujemne, odpowiadające stanom uznawanym w ocenie respondentów za gorsze niż śmierć. W modelu ekonomicznym, QALY oszacowano jako iloczyn czasu spędzonego w danym stanie zdrowotnym oraz wagę użyteczności przypisaną do konkretnego stanu w ciągu roku.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5] (wyszukiwanie zakończono dnia 9.11.2016 r.). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności dla rozważanych stanów w modelu (tj. „stan wyjściowy, AK”, „odpowiedź na leczenie”).

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą *EQ-5D*, rekomendowaną przez *NICE* oraz zgodną z wytycznymi *AOTMiT* [2]. Ponadto dążono do zaczerpnięcia użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru [2].

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd badań zawierających użyteczności w populacji osób dorosłych.

Tabela 20 Przegląd badań zawierający użyteczności - charakterystyka

Populacja badana	Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość (SE) [SD]	Źródła danych
Pacjenci z AK	AK	<i>Standard gamble</i> (SG)	0,989 (bd)	<i>Littenberg</i> 2003 [17]
Pacjenci z AK	AK	<i>Time trade-off</i> (TTO)	0,981 (0,056)	<i>Chen</i> 2004 [7]
Pacjenci z AK	AK	EQ-5D-5L	0,884 (0,140)	<i>Tennvall</i> 2015 [35]*
	AK w przedziale wiekowym: 60-69		0,895 (0,134)	
	Aktualne AK (<i>current AK</i>)		0,881 (0,140)	
	Aktualne AK leczone (<i>current AK treatment</i>)		0,900 (0,130)	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); bd – brak danych; *w badaniu *Tennvall* 2015 oceniono również wartości użyteczności za pomocą kwestionariusza AKQoL, DLQI oraz EQ-VAS, w tabeli zostały przedstawione jedynie wartości użyteczności mierzone za pomocą znanego i powszechnie stosowanego kwestionariusza EQ-5D-5L

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 277 abstraktów, wśród których 3 publikacje spełniały kryteria włączenia do analizy (*Littenberg* 2003 [17], *Chen* 2004 [7], *Tennvall* 2015 [35]). W dwóch publikacjach (*Littenberg* 2003 [17], *Chen* 2004 [7]) użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z AK zostały wyznaczone za pomocą metody SG oraz TTO, a nie metody EQ-5D. Z tego względu nie zostały one wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

Ponadto biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w modelu (67 lat) podane w badaniach *Littenberg 2003* [17] oraz *Chen 2004* [7] wartości użyteczności są bardzo wysokie i nie odpowiadają rzeczywistej populacji polskiej (tzn. są wartościami wyższymi od wartości użyteczności osoby zdrowej). Powyższy wniosek sformułowano na podstawie polskiego badania *Golicki 2015* [14], dotyczącego polskich norm populacyjnych jakości życia dla EQ-5D-5L, opracowanych w dużej ($n=3\,963$) i wszechstronnie reprezentatywnej dla populacji polskiej próbie respondentów. Wywiady przeprowadzono między marcem a czerwcem 2014 roku. Wartość użyteczności przedstawiona w badaniu *Golicki 2015* wyznaczona metodą EQ-5D-5L dla osoby zdrowej w przedziale wiekowym odpowiadającym populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej wynosi 0,813 oraz 0,888 dla populacji ogólnej [14].

W publikacji *Tennvall 2015* [35] podane wartości użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L dotyczą ogólnej populacji i są zbliżone do wartości uzyskanych w badaniu *Golicki 2015*, w których zastosowano ten sam kwestionariusz oceny jakości życia (EQ-5D-5L). Badanie *Tennvall 2015* [35] to badanie wieloośrodkowe, obserwacyjne typu *cross-sectional*, które uwzględnia cechy kliniczne pacjentów. Dane były zbierane w trzech Klinikach Szpitala Uniwersyteckiego oraz siedmiu prywatnych klinikach dermatologicznych w trzech regionach Danii. W badaniu brali udział pacjenci z AK ≥ 18 lat, którzy odwiedzili kliniki w okresie maj-czerwiec 2012 roku. Zostali oni poproszeni o wypełnienie trzech kwestionariuszy jakości życia (AKQoL, DLQI oraz EQ-5D z pięciopozomową wersją EQ-5D-5 L, w tym również EQ-VAS). Zbierane informacje dotyczyły następujących poziomów: wykształcenia, zatrudnienia, stanu cywilnego oraz przewlekłych chorób współistniejących (astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc; choroby serca lub naczyń; cukrzyca; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; nowotwór; choroby stawów; niepełnosprawność fizyczna lub inna przewlekła choroba). W celu scharakteryzowania ciężkości zmian lekarze zbierali informacje na temat poprzednich i obecnych zmian AK. Obecność AK oceniano w 9 obszarach anatomicznych (głowa, uszy, twarz, klatka piersiowa, tułów, ramiona, dłonie, nogi i stopy), a dla każdego dotkniętego obszaru określono: liczbę zmian, gęstość zmian, obszar zagrożenia nowotworowego, kliniczne podejrzenie nowotworu. W badaniu *Tennvall 2015* [35] przedstawione użyteczności dotyczą ogólnej populacji AK, AK w podziale na grupy wiekowe, aktualnego AK (*current AK*), aktualnego AK leczonego (*current AK treatment*). Uwzględnione stany w modelu to „stan wyjściowy, AK” oraz „odpowiedź na leczenie”. Wartości użyteczności z badania *Tennvall 2015* [35] aktualne AK=0,881 oraz aktualne AK leczone=0,900 odpowiadają uwzględnionym stanom w modelu („odpowiedź na leczenie” następuje w wyniku otrzymanego leczenia DIK lub BSC).

W badaniu *Tennvall 2015* podano również wartości użyteczności w podziale na grupy wiekowe, jednak nie podano wartości użyteczności w grupach wiekowych w przypadku AK leczonego. Ponadto użyteczność dla grupy wiekowej 60-69 lat z AK jest wyższa niż użyteczność dla ogólnej populacji polskiej w podobnej grupie wiekowej 65-74 lat [14] (0,895 versus 0,813). Z tego względu w modelu wykorzystano wartości użyteczności dla populacji z aktualnym AK bez podziału na grupy wiekowe oraz użyteczność dla AK leczonego, natomiast pozostałe wartości zostały wykorzystane w analizie wrażliwości.

Wybór przedstawionych wartości użyteczności podyktowany był zarówno spójnością charakterystyki populacji, dla której wyznaczono użyteczność z charakterystyką populacji docelowej niniejszej analizy, jak również zastosowaną do jej wyznaczenia metodą (znany i powszechnie stosowany kwestionariusz EQ-5D). Należy podkreślić, iż wyznaczona wartość użyteczności dla leczonego AK wynosząca 0,900, jest zbliżona do wartości użyteczności dla polskiej populacji ogólnej (0,888).

W tabeli poniżej zamieszczono wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 24 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan zdrowia	Analiza podstawowa (SD)	Analiza wrażliwości (SD)	Źródła danych
"Staż wyjściowy, AK"	0,881 (0,140)	0,884 (0,140) 0,895 (0,134)	<i>Tennvall 2015</i> [35]
"Odpowiedź na leczenie"	0,900 (0,130)	0,900 (0,130)	

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

8.3.2. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 7 „Ocena kosztów”. Zestawienie parametrów kosztowych oraz wielkość zużytych zasobów wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 8.3.3.

8.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z OZN przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 1 rok.

Tabela 25 Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa

Parametr		DIK	PL/BSC	Źródła danych/szczegóły
Średni wiek pacjentów		67		Wolf 2001 [43], Rivers 2002 [27], Stockfleth 2011 [33]/ średnia ważona, Tabela 16
Odsetek mężczyzn		81%		
Efektywność kliniczna				
Odpowiedź na leczenie (CLSN=0) [95% CI]	Model 60 dni	15/48 – 0,31 [0,19; 0,46]	4/49 – 0,08 [0,02; 0,20]	Rivers 2006 [27]/ rozdział 8.3.1.2
	Model 90 dni	0,38 [0,25; 0,53]*	0,17 [0,11; 0,23]*	metaanaliza proporcji na podstawie badań Wolf 2001 [43] i Stockfleth 2011 [33]/ rozdział 8.3.1.2
Nawrót choroby		0,19 na rok [0,16; 0,23]* p=0,02476	0,20 na rok [0,15; 0,27]* p=0,02476	Stockfleth 2011 [34]/ rozdział 8.3.1.2
Użyteczność		„stan wyjściowy, AK”: 0,881, SD: 0,14 „odpowiedź na leczenie”: 0,900, SD: 0,13		Tennvall 2015 [35]/ rozdział 8.3.1.4
Koszty jednostkowe				
Koszty leku (PLN/g)	persp. NFZ	[REDACTED]	0,63 (=63,31 PLN/100 g)	[24, 37]/ Tabela 7, Tabela 10
	persp. wspólna	[REDACTED]	0,73 (=73,31 PLN/100 g)	[24, 37]/ Tabela 7, Tabela 10
Koszty wizyty ambulatoryjnej dla obydwu perspektyw		W12: 62,93 PLN (7 pkt. x 8,99 PLN) W11: 31,47 PLN (3,5 pkt. x 8,99 PLN)		[15, 21, 45, 46, 49]/ Tabela 11
Zużycie zasobów				
Zużycie leku na dzień [g]		1,64		[9, 27, 43]/ Tabela 14
Średnia długość leczenia		model terapia 60-dniowa: 59,50 model terapia 90-dniowa: 77,10		[9, 27, 43]/ Tabela 14
Zużycie leku na cykl leczenia [g]		model terapia 60-dniowa: 97 model terapia 90-dniowa: 126		kalkulacja własna/ Tabela 14
Liczba wizyt ambulatoryjnych		DIK: 3 w ciągu roku (2 W12, 1 W11), następnie raz do roku PL/BSC: 2 w ciągu roku (W12)		[21]/ rozdział 7.4
Dyskontowanie				
	Efekty	brak		[2, 29]/ rozdział 5.5
	Koszty	brak		[2, 29]/ rozdział 5.5

persp. – perspektywa; *CI skalkulowany przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect® (wersja 2.8.0) za pomocą metody Clopper-Pearson

Zużycie zasobów obejmujących liczbę zużytych g leku oraz liczbę wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych g na cykl leczenia

Parametr	Wielkość opakowania [g]	Liczba g na dzień [g]	Średnia długość leczenia [dni]	Liczba g na cykl leczenia [g]	Liczba zużytych opakowań na cykl leczenia – wartość wykorzystana w analizie wrażliwości
Model 60 dni					
DIK	26	1,64	59,50	97,5	4
PL/BSC	100	1,64	59,5	97,5	1
Model 90 dni					
DIK	26	1,64	77,10	126,3	5
PL/BSC	100	1,64	77,10	126,3	2

Tabela 27 Liczba wizyt ambulatoryjnych

Parametr	Liczba wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku
DIK	2 wizyty W12, 1 W11
BSC	2 wizyty W12

8.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztów całkowitych;
- ✓ modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;

- ✓ zmiana użyteczności stanów zdrowia nie wpływała na koszty całkowite analizowanych terapii;
- ✓ wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania diklofenaku sodu w leczeniu rogowacenia słonecznego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego (szczegóły patrz Rozdział 11). Walidację konwergencji opisano w Rozdziale 13.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, w szczególności, w kontekście oceny prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników badania *Stockfleth 2011* przedstawionych w publikacji *Stockfleth 2012* [34]. W badaniu *Stockfleth 2011* jednym z ocenianych punktów końcowych był wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi, tj. utrzymanie się całkowitego wygojenia zmian chorobowych w 12 miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 28 Zestawienie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie z badania *Stockfleth 2011* [34] oraz wyników niniejszej analizy

Parametr	Model 90 dni		Źródła danych
	DIK	PL/BSC	
Wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi w okresie 12 miesięcy	81,00%	79,80%	<i>Stockfleth 2011</i> [34]
Odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian) w okresie 12 miesięcy	88,09%	88,06%	wyniki modelowania (Tabela 29)

Wyniki uzyskane w niniejszym modelu są zbliżone do wyników przedstawionych w badaniu *Stockfleth 2011*, co przemawia za poprawnością przeprowadzonych obliczeń.

9. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

9.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów oraz czterech miejsc po przecinku dla efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*[®].

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania diklofenaku w postaci żelu oraz PL/BSC w analizowanym wskazaniu (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru okresu leczenia (60 lub 90 dni) oraz perspektywy).

Tabela 29 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Model 60 dni		Model 90 dni	
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,8734	0,8676	0,8720	0,8677
Lata życia (LYG)	0,9817	0,9817	0,9804	0,9804
Odpowiedź na leczenie (całkowite usunięcie zmian)	0,8822	0,8818	0,8809	0,8806

Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z perspektywy NFZ

Parametr	Model 60 dni [PLN]			Model 90 dni [PLN]		
	DIK	PL/BSC	Różnica kosztów	DIK	PL/BSC	Różnica kosztów
Koszty interwencji	█	63,22	█	█	82,60	█
Koszty wizyt ambulatoryjnych	169,02	124,96	44,06	167,71	124,67	43,04
Koszty łącznie	█	188,18	█	█	207,27	█

Tabela 31 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z perspektywy wspólnej

Parametr	Model 60 dni [PLN]			Model 90 dni [PLN]		
	DIK	PL/BSC	Różnica kosztów	DIK	PL/BSC	Różnica kosztów
Koszty interwencji	██████	73,20	██████	██████	95,65	██████
Koszty wizyt ambulatoryjnych	169,02	124,96	44,06	167,71	124,67	43,04
Koszty łącznie	██████	198,17	██████	██████	220,31	██████

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji – model 60 dni



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji – model 90 dni

9.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

Oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. horyzoncie rocznym.

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu DIK lub PL/BSC, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{Koszt}_{DIK} - \text{Koszt}_{PL/BSC}}{\text{Efekt}_{DIK} - \text{Efekt}_{PL/BSC}}$$

9.2.1. Model 60 dni

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, opakowanie zawierające 26 g) wydawanego w aptecce na receptę dla modelu 60 dni.

Tabela 32 Wyniki analizy podstawowej – model 60 dni

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Koszty całkowite [PLN]	█	188,18	█	198,17
Koszt inkrementalny [PLN]	█		█	
Efekt (QALY)	0,8734	0,8676	0,8734	0,8676
Efekt inkrementalny (QALY)	0,0058		0,0058	
Współczynnik koszty-użyteczność CUR [PLN/QALY]	█	216,90	█	228,41
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	█		█	
Cena zbytu netto diklofenaku sodu*, przy której ICUR = 130 002 PLN	█		█	

* cena zbytu netto za opakowanie *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, opakowanie zawierające 26 g

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania diklofenaku sodu oraz placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego dla modelu 60 dni uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,8734 i 0,8676 QALY (różnica DIK versus PL/BSC wynosi 0,0058 QALY).

[Redacted content]

9.2.2. Model 90 dni

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, opakowanie zawierające 26 g wydawanego w aptece na receptę dla modelu 90 dni.

Tabela 33 Wyniki analizy podstawowej – model 90 dni

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Koszty całkowite [PLN]	[Redacted]	207,27	[Redacted]	220,31
Koszt inkrementalny [PLN]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Efekt [QALY]	0,8720	0,8677	0,8720	0,8677
Efekt inkrementalny [QALY]	[Redacted]	0,0043	[Redacted]	0,0043
Współczynnik koszty-użyteczność CUR [PLN/QALY]	[Redacted]	238,87	[Redacted]	253,90
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Cena zbytu netto diklofenaku sodu*, przy której ICUR = 130 002 PLN	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* cena zbytu netto za opakowanie *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, opakowanie zawierające 26 g

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania diklofenaku sodu oraz placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego dla modelu 90 dni uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,8720 i 0,8677 QALY (różnica DIK versus PL/BSC wynosi 0,0043 QALY).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Analiza wrażliwości

10.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy koszty-użyteczność w związku ze zmianami parametrów kosztowych, wartości dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu, wartości dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów w modelu oraz długości horyzontu czasowego.

10.1.1. Założenia

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- zużycie pełnych opakowań uwzględnionych interwencji wraz z niewykorzystaną częścią produktów (szczegóły Tabela 26);
- minimalne i maksymalne dawkowanie (na podstawie ChPL dla produktu *Solacutan*[®] [6]);
- minimalny i maksymalny koszt maści recepturowej na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (szczegóły Tabela 52);
- czas leczenia 60 oraz 90 dni (na podstawie ChPL dla produktu *Solacutan*[®] [6]);
- minimalna oraz maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC (na podstawie analizy danych NFZ oraz opinii ekspertów medycznych [19, 21]);
- prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczone za pomocą punktu końcowego TLNS=0, czyli oceny jedynie zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym w badaniach *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27];
- prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczone za pomocą punktu końcowego częściowa odpowiedź na leczenie definiowana, jako uzyskanie, co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych ($\geq 75\%$ CLNS, $\geq 75\%$ TLNS)) w badaniach *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27];
- dolna i górna granica przedziału ufności dla parametru nawroty w okresie 12 miesięcy obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*[®] (wersja 2.8.0) za pomocą metody *Clopper-Pearson* (Tabela 21);
- alternatywne wartości użyteczności dla „stan wyjściowy, AK” na podstawie badania *Tennvall 2015* [35];

- horyzont czasowy 2 lata oraz 5 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 34 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/zakładzenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Zużycie pełnych opakowań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (Tabela 26) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zużycie pełnych opakowań leków (Tabela 26) 	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [3] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków. / Zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
Dawkowanie na dobę	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,64 g/dobę 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 g/dobę (0,5 g dwa razy na dobę) ▪ 8 g/dobę 	Średnie dzienne zużycie g na jednego pacjenta wynoszące 1,64 g/dobę (tj. 111,9 g/68,3 dni) dla analizowanych interwencji skalkulowano na podstawie danych dotyczących średniej długości leczenia oraz średniej liczby g wykorzystanych w tym okresie zaczerpniętych z dokumentu FDA [9] (szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 7.5). / Dawkowanie na podstawie ChPL dla produktu <i>Solacutan</i> [®] [6].
Koszt maści recepturowej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ persp. NFZ: 63,31 PLN/ 100 g ▪ persp. wspólna: 73,31 PLN/ 100 g 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ persp. NFZ: 19,31 PLN; 110 PLN / 100 g ▪ persp. wspólna: 29,31 PLN; 120 PLN /100 g 	Średni koszt maści recepturowej na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w 15 aptekach z różnych części Polski. / Minimalna oraz maksymalna cena za maści recepturowe na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w 15 aptekach z różnych części Polski (szczegóły Tabela 52).
Czas leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 59,5 dni oraz 77,10 dni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 60 dni oraz 90 dni 	Na podstawie danych dotyczących długości leczenia w badaniach <i>Wolf 2001</i> [43] oraz <i>Rivers 2002</i> [27] zamieszczonych w dokumentach FDA [9]. / Czas leczenia na podstawie ChPL dla produktu <i>Solacutan</i> [®] [6].
Liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 w ciągu roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 wizyta w ciągu roku ▪ 4 wizyty w ciągu roku 	Założenie konserwatywne na podstawie analizy danych NFZ dotyczących odsetka pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych w ciągu roku [19]. / Na podstawie analizy danych NFZ oraz opinii ekspertów medycznych [19, 21].

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej / uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> CLNS=0, całkowite usunięcie zmian chorobowych (Tabela 18) 	<ul style="list-style-type: none"> TLNS=0 ≥75% CLNS ≥75% TLNS (Tabela 19) 	<p>Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie rozumiane, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100%) po okresie <i>follow-up</i> na podstawie badań <i>Wolf 2001</i> [43], <i>Rivers 2002</i> [27] oraz <i>Stockfleth 2011</i> [33]. /</p> <p>Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczone za pomocą pozostałych punktów końcowych (TLNS=0, czyli ocena jedynie zrogowaciałych zmian AK zidentyfikowanych w okresie wyjściowym oraz częściowa odpowiedź na leczenie definiowana, jako uzyskanie, co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych (≥75% CLNS, ≥75% TLNS)) w badaniach <i>Wolf 2001</i> [43] oraz <i>Rivers 2002</i> [27].</p>
Odsetek wystąpienia nawrotów	<ul style="list-style-type: none"> DIK: 0,19 na rok PL/BSC: 0,20 na rok 	<ul style="list-style-type: none"> DIK: 0,16 i 0,23 na rok PL/BSC: 0,15 i 0,27 na rok 	<p>Na podstawie badania <i>Stockfleth 2011</i> [34], gdzie nawrót zmian AK definiowany był, jako brak utrzymującej się odpowiedzi na leczenie (tj. całkowitej czystości skóry) 6 i 12 miesięcy po zakończeniu 12 tyg. leczenia. / Dolna i górna granica przedziału ufności dla parametru nawrotów w okresie 12 miesięcy obliczona przy użyciu pakietu statystycznego <i>StatsDirect®</i> (wersja 2.8.0) za pomocą metody <i>Clopper-Pearson</i> (Tabela 21).</p>
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan: wyjściowy, AK”	<ul style="list-style-type: none"> 0,881 	<ul style="list-style-type: none"> 0,884 0,895 	<p>Na podstawie publikacji <i>Tennvall 2015</i> [35] (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 8.3.1.4). / Alternatywne wartości użyteczności dla „stan wyjściowy, AK” na podstawie badania <i>Tennvall 2015</i> [35].</p>
Horizont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> 1 rok, analiza dodatkowa dla horyzontu badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> 2 lata; 5 lat. 	<p>Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [29] i Wytycznymi AOTMIT [2]. / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.</p>

P – prawdopodobieństwo; persp. – perspektywa

10.1.2. Wyniki wraz z analizą progową

10.1.2.1. Model 60 dni

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – model 60 dni – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego.	Cena zbytku netto [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Stan podstawowy	■	188,18	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Zużycie pełnych opakowań	■	189,81	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)	■	163,55	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Maksymalne dawkowanie na dobę (3 g)	■	433,64	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Minimalny koszt recepturowej	■	144,25	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Maksymalny koszt maści recepturowej	■	234,80	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Czas leczenia na podstawie CNPL	■	188,71	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	125,70	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	313,14	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (TLNS=0)	■	188,53	0,8738	0,8682	■	0,0056	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS)	■	190,12	0,8768	0,8710	■	0,0058	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (≥75% TLNS)	■	190,42	0,8773	0,8715	■	0,0058	■	■	■
Minimalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	187,78	0,8735	0,8677	■	0,0058	■	■	■
Maksymalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	188,72	0,8733	0,8676	■	0,0057	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK (0,884)	■	188,18	0,8750	0,8701	■	0,0049	■	■	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Solacutan [®] *: dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Alternatywna wartość użyteczności dla Stanu wyjściowy, AK [®] (0,895)	█	188,18	0,8809	0,8794	█	0,0015	█	█	█
Horizont czasowy 2 lata	█	306,08	1,6881	1,6746	█	0,0135	█	█	█
Horizont czasowy 5 lat	█	609,31	3,8300	3,8009	█	0,0291	█	█	█

P – prawdopodobieństwo; opak. – opakowanie; DIK – dawkofenak sodu w postaci żelu; PL/BSC – placebo [lub najlepsze leczenie wspomagające w postaci maści recepturowych]; █ – cena zbytu netto za opakowanie Solacutan[®], żel, 30 mg/g, 26 g

Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości – model 60 dni – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Solacutan [®] *: dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Stan podstawowy	█	198,17	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█
Zużycie pełnych opakowań	█	200,06	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█
Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)	█	169,64	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█
Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)	█	482,40	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█
Minimalny koszt maści recepturowej	█	154,23	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█
Maksymalny koszt maści recepturowej	█	244,79	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█
Czas leczenia na podstawie CiPL	█	198,78	0,8734	0,8676	█	0,0058	█	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (+) / wzrost (-) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytku netto leku Solacutan®: dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	135,68	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	323,13	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (TLNS=0)	■	198,57	0,8738	0,8682	■	0,0056	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS)	■	200,42	0,8768	0,8710	■	0,0058	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (≥75% TLNS)	■	200,75	0,8773	0,8715	■	0,0058	■	■	■
Minimalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	197,70	0,8735	0,8677	■	0,0058	■	■	■
Maksymalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	198,79	0,8733	0,8676	■	0,0057	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK” (0,884)	■	198,17	0,8750	0,8701	■	0,0049	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK” (0,895)	■	198,17	0,8809	0,8794	■	0,0015	■	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	316,69	1,6881	1,6746	■	0,0135	■	■	■
Horizont czasowy 5 lat	■	622,40	3,8300	3,8009	■	0,0291	■	■	■

P - prawdopodobieństwo: opak. - opakowanie; DIK - dikiorenak sodu w postaci żeluz; PL/BSC - placebo I/II lub najlepsze leczenie wspomagalące w postaci maści recepturowych; * cena zbytku netto za opakowanie Solacutan®, żel, 30 mg/g, 26 g

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej, przedstawia poniższy wykres.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – model 60 dni

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 60+30 dni zgodnym z horyzontem badania *Rivers 2002* [27] dla populacji osób dorosłych.

Tabela 37 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badań – model 60 dni

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Koszty całkowite [PLN]	████████	186,68	████████	196,43
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]	0,2202	0,2197	0,2202	0,2197
Efekt inkrementalny [QALY]		0,0005		0,0005
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	
Cena zbytu netto DIK*, przy której ICUR = 130 002 PLN	████████		████████	

* cena zbytu netto za opakowanie Solacutan®, żel, 30 mg/g, 26 g

[REDACTED]

10.1.2.2. Model 90 dni

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 38 Wyniki analizy wrażliwości – model 90 dni – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytku netto [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Stan podstawowy	■	207,27	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Zużycie pełnych opakowań	■	255,45	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)	■	175,08	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Maksymalne dawkowanie na dobę (3 g)	■	527,99	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Minimalny koszt recepturowej	■	149,86	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Maksymalny koszt maści recepturowej	■	268,18	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Czas leczenia na podstawie CNP	■	221,09	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	144,93	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	331,93	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (TLNS=0)	■	207,83	0,8738	0,8686	■	0,0052	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (≥75% CLNS)	■	210,95	0,8761	0,8729	■	0,0032	■	■	■
P odpowiedź na leczenie (≥75% TLNS)	■	211,34	0,8763	0,8734	■	0,0029	■	■	■
Minimalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	206,56	0,8720	0,8678	■	0,0042	■	■	■
Maksymalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	208,21	0,8719	0,8677	■	0,0042	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK (0,884)	■	207,27	0,8736	0,8700	■	0,0036	■	■	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Solacutan [®] *: dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Aktualny/warta wartość użyteczności dla *Stan wyjściowy, AK* (0,895)	█	207,27	0,8796	0,8795	█	0,0011	█	█	█
Horizont czasowy 2 lata	█	326,44	1,6865	1,6771	█	0,0094	█	█	█
Horizont czasowy 5 lat	█	633,14	3,8281	3,8095	█	0,0186	█	█	█

P – prawdopodobieństwo: opak. – opakowanie; DIK – dliklofenak sodu w postaci żelu; PL/BSC – placebo [lub najlepsze leczenie wspomagające w postaci maści recepturowych]; █ – cena zbytu netto za opakowanie Solacutan[®], żel, 30 mg/g, 26 g

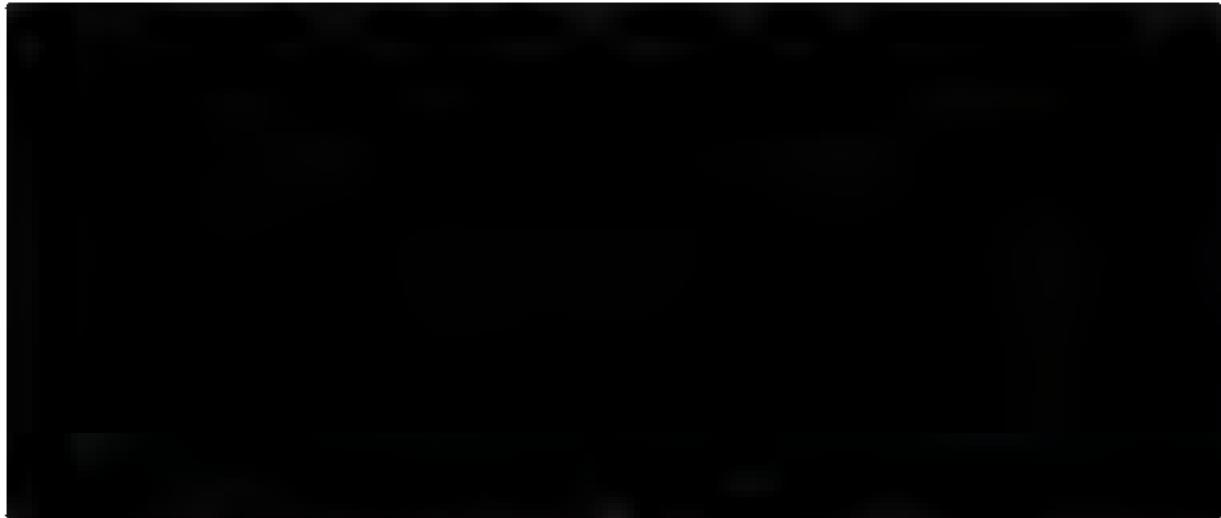
Tabela 39 Wyniki analizy wrażliwości – model 90 dni – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Solacutan [®] *: dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Stan podstawowy	█	220,31	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█
Zużycie pełnych opakowań	█	276,10	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█
Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)	█	183,05	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█
Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)	█	591,70	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█
Minimalny koszt maści recepturowej	█	162,91	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█
Maksymalny koszt maści recepturowej	█	281,23	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█
Czas leczenia na podstawie CiPL	█	236,32	0,8720	0,8677	█	0,0043	█	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (+) / wzrost (-) w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Solacutan®: dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC					
Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	157,98	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	■	344,98	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■	■
P odpowiedzi na leczenie (TLNS=0)	■	220,97	0,8738	0,8686	■	0,0052	■	■	■
P odpowiedzi na leczenie (≥75% CLNS)	■	224,57	0,8761	0,8729	■	0,0032	■	■	■
P odpowiedzi na leczenie (≥75% TLNS)	■	225,03	0,8763	0,8734	■	0,0029	■	■	■
Minimalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	219,50	0,8720	0,8678	■	0,0042	■	■	■
Maksymalny odsetek wystąpienia nawrotów w ciągu roku	■	221,41	0,8719	0,8677	■	0,0042	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK” (0,884)	■	220,31	0,8736	0,8700	■	0,0036	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności dla „Stan wyjściowy, AK” (0,895)	■	220,31	0,8796	0,8785	■	0,0011	■	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	340,61	1,6865	1,6771	■	0,0094	■	■	■
Horizont czasowy 5 lat	■	651,34	3,8281	3,8095	■	0,0186	■	■	■

P - prawdopodobieństwo; opak. - opakowanie; DIK - dawkowanie; PL/BSC - placebo /lub najlepsze leczenie wspomagalące w postaci maści recepturowych; * - cena zbytu netto za opakowanie Solacutan®, żel, 30 mg/g, 26 g

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej, przedstawia poniższy wykres.



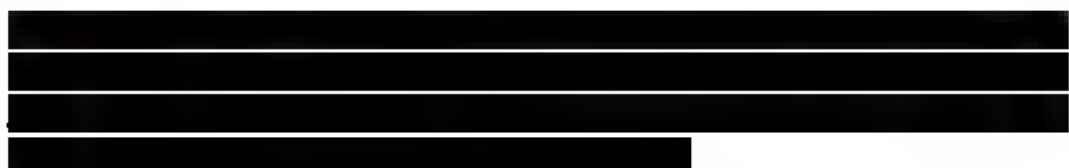
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – model 90 dni

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 90+30 dni zgodnym z horyzontem badania Wolf 2001 [43] dla populacji osób dorosłych.

Tabela 40 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badań – model 90 dni

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Koszty całkowite [PLN]	████████	204,64	████████	217,27
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]	0,2935	0,2928	0,2935	0,2928
Efekt inkrementalny [QALY]		0,0007		0,0007
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	
Cena zbytu netto DIK*, przy której ICUR = 130 002 PLN	████████		████████	

* cena zbytu netto za opakowanie Solacutan®, żel, 30 mg/g, 26 g



10.2. Analiza probabilistyczna

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*) jest ocena wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki analizy (tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR poszczególnych strategii leczenia). Specyfika analizy probabilistycznej polega na tym, że „niepewne” parametry modelu (np. ekonomiczne), w odróżnieniu od analizy deterministycznej, są opisywane nie poprzez pojedynczą wartość (np. estymator średnich kosztów terapii), lecz z góry założony rozkład prawdopodobieństwa. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu, model generuje wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-użyteczność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – ang. *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – ang. *1st order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się najczęściej metodą symulacji *Monte Carlo*. W niniejszej analizie PSA wykonano przy użyciu symulacji *Monte Carlo* dla 100 000 kroków.

10.2.1. Założenia

W modelowaniu prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie i nawrotów oraz użyteczności posłużono się rozkładem beta. Jest to rozkład powszechnie stosowany ze względu na wygodne własności (m.in. przyjmuje ograniczone zadany przedział wartości, czego nie da się powiedzieć np. o rozkładach normalnym i logarytmiczno-normalnym; rozkład beta stanowi także dobre przybliżenie ww. rozkładów; z tych także względów rozkład ten wydaje się naturalnym modelem opisu określonych na przedziale jednostkowym [0; 1] prawdopodobieństw i użyteczności stanów zdrowia). Parametry rozkładu beta (α i β) można wyznaczyć znając wartość średnią oraz przedział ufności (SE jest wówczas równe $\frac{\text{średnia} - CI_{\text{lower}}}{1,96}$):

$$\alpha = \frac{(1-\text{średnia}) \times (\text{średnia})^2}{(SE)^2}, \beta = \frac{(1-\text{średnia}) \times \text{średnia}}{(SE)^2} - \alpha$$

W przypadku, gdy znana była wartość średnia wraz z odchyleniem standardowym (SD) rozkład beta został wprowadzony do modelu za pomocą tych wartości (użyteczności stanów zdrowia). Gdy nie było znane SD i były dostępne przedziały ufności parametry rozkładu beta (α i β) zostały

skalkulowane na podstawie podanych powyżej wzorów. W poniższej tabeli zestawione zostały uwzględnione w analizie parametry, estymowane rozkładem beta.

Tabela 41 Parametry rozkładu beta dla prawdopodobieństw oraz użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość estymowana	α	β	Typ rozkładu
Odpowiedź na leczenie DIK 60 dni	0,31	16,27*	35,80*	beta (16,27; 35,80)
Odpowiedź na leczenie PL/BSC 60 dni	0,08	6,77*	76,13*	beta (6,77; 76,13)
Odpowiedź na leczenie DIK 90 dni	0,38	20,04*	32,15*	beta (20,04; 32,15)
Odpowiedź na leczenie PL/BSC 90 dni	0,17	30,26*	153,04*	beta (30,26; 153,04)
Nawrót DIK	0,19	99,26*	422,37*	beta (399,26; 422,37)
Nawrót PL/BSC	0,20	40,45*	159,62*	beta (40,45; 159,62)
Użyteczność *Stan wyjściowy, AK*	0,881	3,83*	0,52*	beta (3,83; 0,52)
Użyteczność *Odpowiedź na leczenie*	0,900	3,89*	0,43*	beta (3,89; 0,43)

* skalkulowane z wykorzystaniem przedziałów ufności dla średniej w celu obliczenia SE oraz podanych powyżej wzorów; *parametry obliczone na podstawie średniej oraz odchylenia standardowego w programie TreeAge Pro®

W modelowaniu kosztów najlepszego leczenia wspomagającego posłużono się rozkładem gamma. Do modelu wprowadzono parametry rozkładu gamma za pomocą wartości średniej oraz odchylenia standardowego, które zostało wyznaczone za pomocą programu Excel.

Tabela 42 Parametry rozkładu gamma dla kosztów BSC

Parametr	Wartość estymowana	SD	Typ rozkładu
Koszt maści recepturowej za opakowanie 100 g	73,31	45,35	gamma (73,31; 45,35)

10.2.2. Wyniki

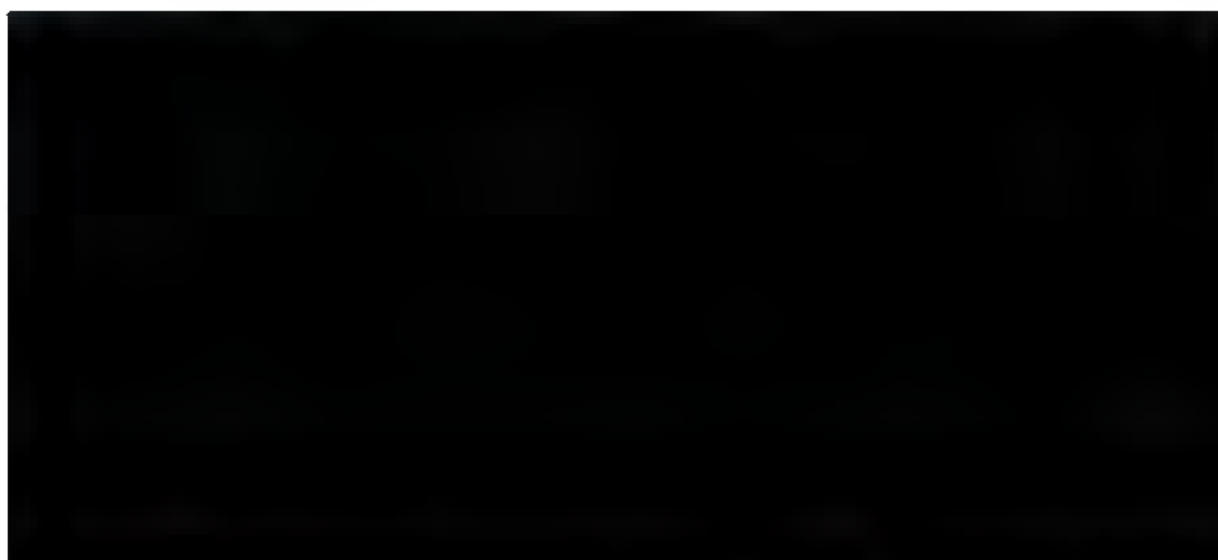
10.2.2.1. Model 60 dni

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania DIK vs PL/BSC w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) dla modelu 60 dni. Analizę przeprowadzono metodą symulacji Monte Carlo (dla 100 000 kroków).

Tabela 43 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – model 60 dni

Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Koszt [PLN]	Średnia	████████	188,27	████████	198,34
	Odczylenie standardowe (SD)	████████	44,15	████████	44,42
	Wartość minimalna	████████	116,19	████████	127,10
	Mediana	████████	179,50	████████	189,44
	Wartość maksymalna	████████	597,41	████████	586,06
Efekt [QALY]	Średnia	0,8748	0,8689	0,8751	0,8688
	Odczylenie standardowe (SD)	0,0476	0,0564	0,0474	0,0562
	Wartość minimalna	0,5849	0,5250	0,5814	0,4792
	Mediana	0,8806	0,8774	0,8810	0,8773
	Wartość maksymalna	0,9815	0,9814	0,9794	0,9830

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania DIK vs PL/BSC znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Przerywana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania DIK vs PL/BSC; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii DIK, natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC jest powyżej progu opłacalności.

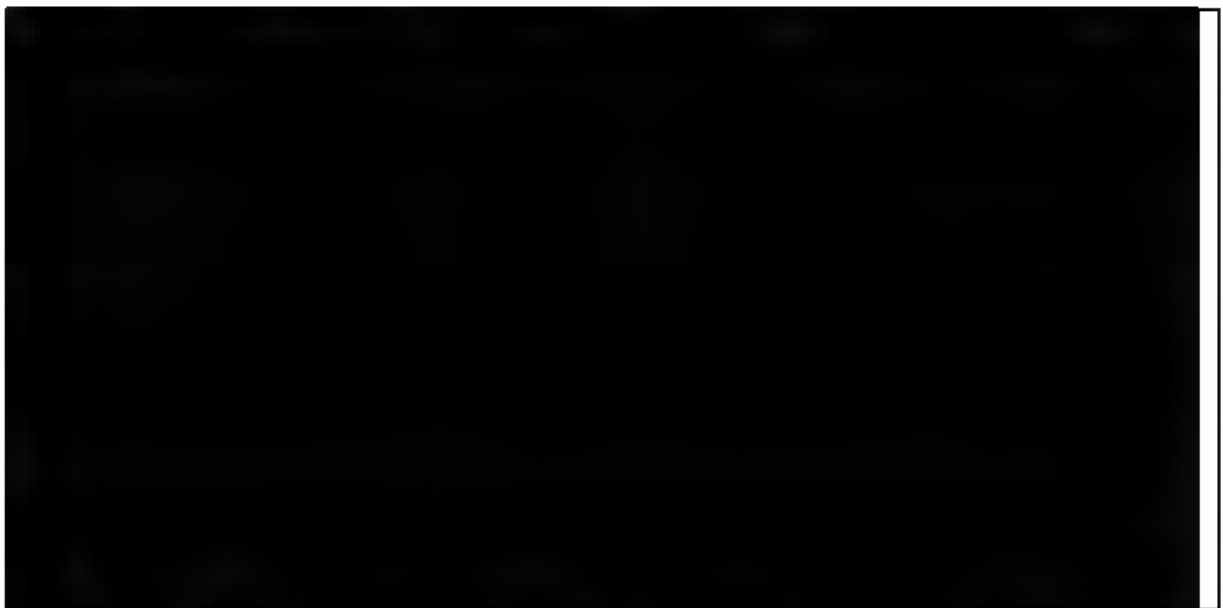


Wykres 5 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) - model 60 dni – perspektywa NFZ



Wykres 6 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) - model 60 dni - perspektywa wspólna

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*[®]), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia skorygowane o jakość (oś odciętych).



Wykres 7 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) - model 60 dni - perspektywa NFZ



Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 60 dni – perspektywa wspólna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=130 002 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. [czarna klatka] prawdopodobieństwo, że terapia DIK jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (PL/BSC) odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

10.2.2.2. Model 90 dni

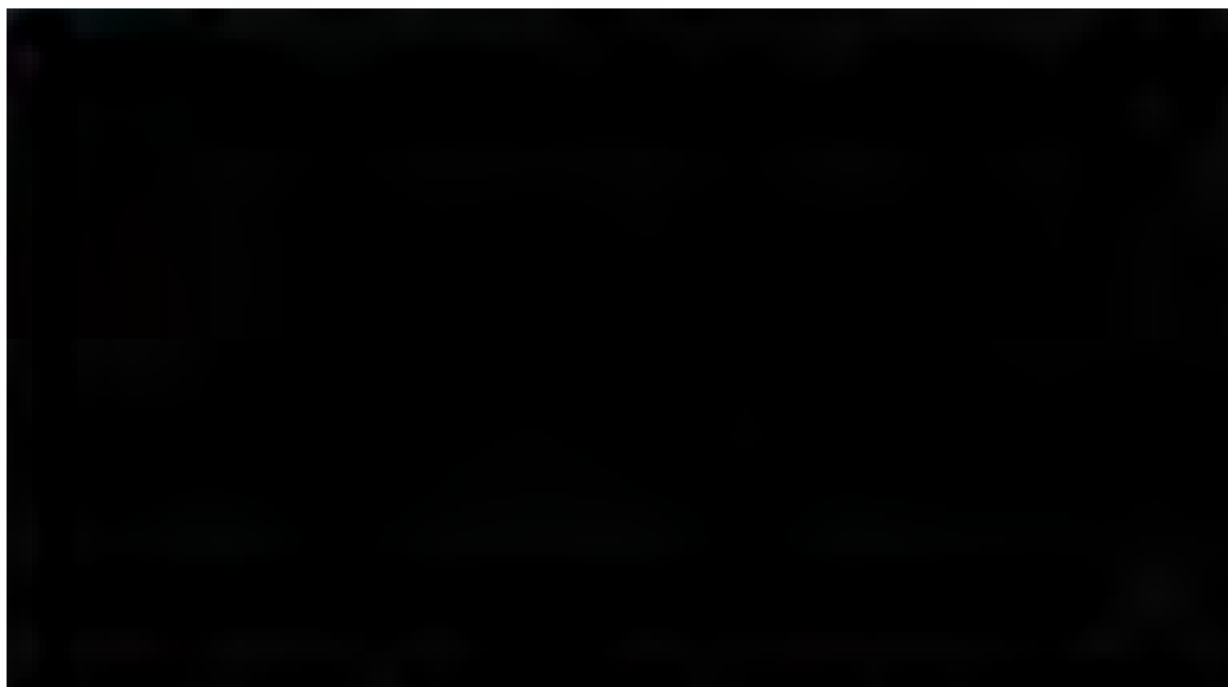
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania DIK vs PL/BSC w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) dla modelu 90 dni. Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 100 000 kroków).

Tabela 44 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – model 90 dni

Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Koszt [PLN]	Średnia	[czarna klatka]	207,22	[czarna klatka]	220,45

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC
Odchylenie standardowe (SD)	█	57,15	█	57,57
Wartość minimalna	█	114,07	█	126,53
Mediana:	█	195,81	█	208,71
Wartość maksymalna	█	614,31	█	736,93
Efekt [QALY]	Średnia	0,8731	0,8738	0,8695
	Odchylenie standardowe (SD)	0,0537	0,0537	0,0595
	Wartość minimalna	0,4767	0,5627	0,5017
	Mediana	0,8805	0,8814	0,8794
	Wartość maksymalna	0,9852	0,9824	0,9817

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania DIK vs PL/BSC znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Przerywana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania DIK vs PL/BSC; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii DIK, natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC jest powyżej progu opłacalności.

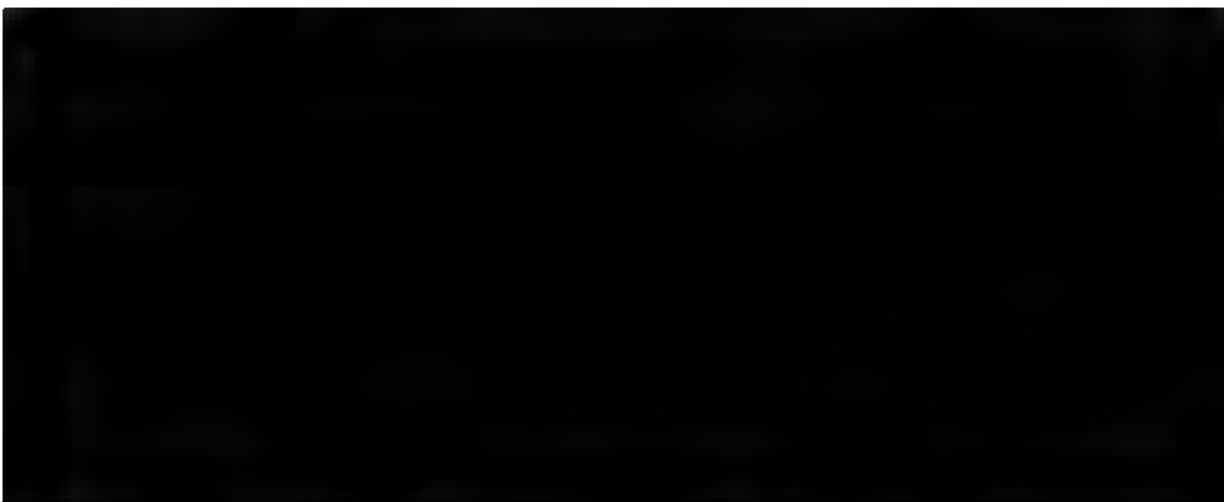


Wykres 9 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa NFZ



Wykres 10 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa wspólna

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*[®]), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia (oś odciętych).



Wykres 11 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa NFZ



Wykres 12 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa wspólna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=130 002 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. [redacted] prawdopodobieństwo, że terapia DIK jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (PL/BSC) zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

10.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Analiza scenariuszy skrajnych miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz znaczne zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR) lub kosztu inkrementalnego.

10.3.1. Założenia

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

- W scenariuszu optymistycznym:
 - minimalne dawkowanie (na podstawie ChPL dla produktu Solacutan® [6]);

- maksymalny koszt maści recepturowej na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (szczegóły Tabela 52);
 - maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC (na podstawie opinii ekspertów medycznych [21]);
 - horyzont czasowy 5 lat.
- W scenariuszu pesymistycznym:
- maksymalne dawkowanie (na podstawie ChPL dla produktu *Solacutan*[®] [6]);
 - minimalny koszt maści recepturowej na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (szczegóły Tabela 52);
 - minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC (na podstawie analizy danych NFZ [19]);
 - alternatywne wartości użyteczności dla „stan wyjściowy, AK” na podstawie badania *Tennvall 2015* [35] (0,895).

10.3.2. Wyniki

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższych tabelach.

Model 60 dni

Model 90 dni

Tabela 45 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – model 60 dni

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytku netto leku Solacutan [®] i dla wartości progowej ICUR = 180 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	■	188,18	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	1 140,78	3,8300	3,8009	■	0,0291	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	156,63	0,8809	0,8794	■	0,0015	■	■
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	■	198,17	0,8734	0,8676	■	0,0058	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	1 148,77	3,8300	3,8009	■	0,0291	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	205,39	0,8809	0,8794	■	0,0015	■	■

 DIK – diklofenak sodu w postaci żelu; PL/BSC – placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające w postaci maści recepturowych; *cena zbytku netto za opakowanie Solacutan[®], żel, 30 mg/g; 26 g

Tabela 46 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – model 90 dni

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytku netto leku Solacutan [®] i dla wartości progowej ICUR = 180 002 PLN [PLN]
	DIK	PL/BSC	DIK	PL/BSC				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	■	207,27	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	1 158,03	3,8281	3,8095	■	0,0186	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	185,35	0,8796	0,8785	■	0,0011	■	■
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	■	220,31	0,8720	0,8677	■	0,0043	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	1 169,14	3,8281	3,8095	■	0,0186	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	249,06	0,8796	0,8785	■	0,0011	■	■

 DIK – diklofenak sodu w postaci żelu; PL/BSC – placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające w postaci maści recepturowych; *cena zbytku netto za opakowanie Solacutan[®], żel, 30 mg/g; 26 g

11. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

11.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

11.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.7.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ *MEDLINE (przez PubMed),*
- ❖ *EMBASE,*
- ❖ *Cochrane Library,*
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD),*
- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry,*
- ❖ *NIHR (National Institute for Health Research),*

oraz dodatkowo:

- ❖ *ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),*
- ❖ *SMDM (Society for Medical Decision Making),*
- ❖ *PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne),*

w przypadku nieodnalezienia publikacji w wymienionych powyżej bazach informacji medycznej (drugi etap wyszukiwania).

Wyszukiwanie zakończono dnia 9.11.2016 r. (*PubMed, EMBASE, Cochrane, CRD: 8.11.2016 r.; CEA Registry, NIHR: 9.11.2016 r.*).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 47 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – analizy ekonomiczne

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u> ❖ Pacjenci dorośli z rogowaceniem słonecznym.
	<u>Interwencja:</u> ❖ Diklofenak w postaci żelu, 30 mg/g, leczenie trwa zwykle 60-90 dni
	<u>Komparator:</u> Nie zastosowano ograniczeń.
	<u>Rodzaj badania:</u> ❖ Analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA). Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.
	<u>Filtry:</u> Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.
	<u>Punkty końcowe:</u> ❖ LYG ❖ QALY ❖ CR (całkowita odpowiedź na leczenie)
Kryteria wykluczenia	<u>Populacja:</u> ❖ Populacja pacjentów niezgodna z kryterium włączenia.
	<u>Interwencja:</u> ❖ Schemat dawkowania niezgodny z praktyką kliniczną.
	<u>Rodzaj badania:</u> ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowane. ❖ Publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze (o ile w głównych bazach zostaną zidentyfikowane publikacje pełnotekstowe).

11.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.8.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination* (CRD).

Wyszukiwanie zakończono dnia 9.11.2016 r. (*PubMed*, *CRD*, *CEA Registry*: 9.11.2016 r.).

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności w populacji dorosłych dla rozważanych stanów w modelu (tj. „stan wyjściowy, AK”, „odpowiedź na leczenie”) lub jakość życia w polskiej populacji osób dorosłych.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy - użyteczności

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Rogowacenie słoneczne. <p><u>Metodyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Publikacje źródłowe oceniające jakość życia u chorych z rogowaceniem słonecznym. ❖ Zgodność stanów zdrowia opisanych w badaniu ze stanami ocenianymi w modelu. ❖ Badania pierwotne lub wtórne (przeglądy systematyczne), w których dokonano oceny jakości życia chorych. <p><u>Filtry:</u> Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.</p>
Kryteria wykluczenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia. <p><u>Metodyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. <i>case-series</i>, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

11.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

11.3. Zidentyfikowane badania

11.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 710 abstraktów, wśród których 11 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów, 5 z nich nie spełniało kryteriów włączenia do analizy.

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

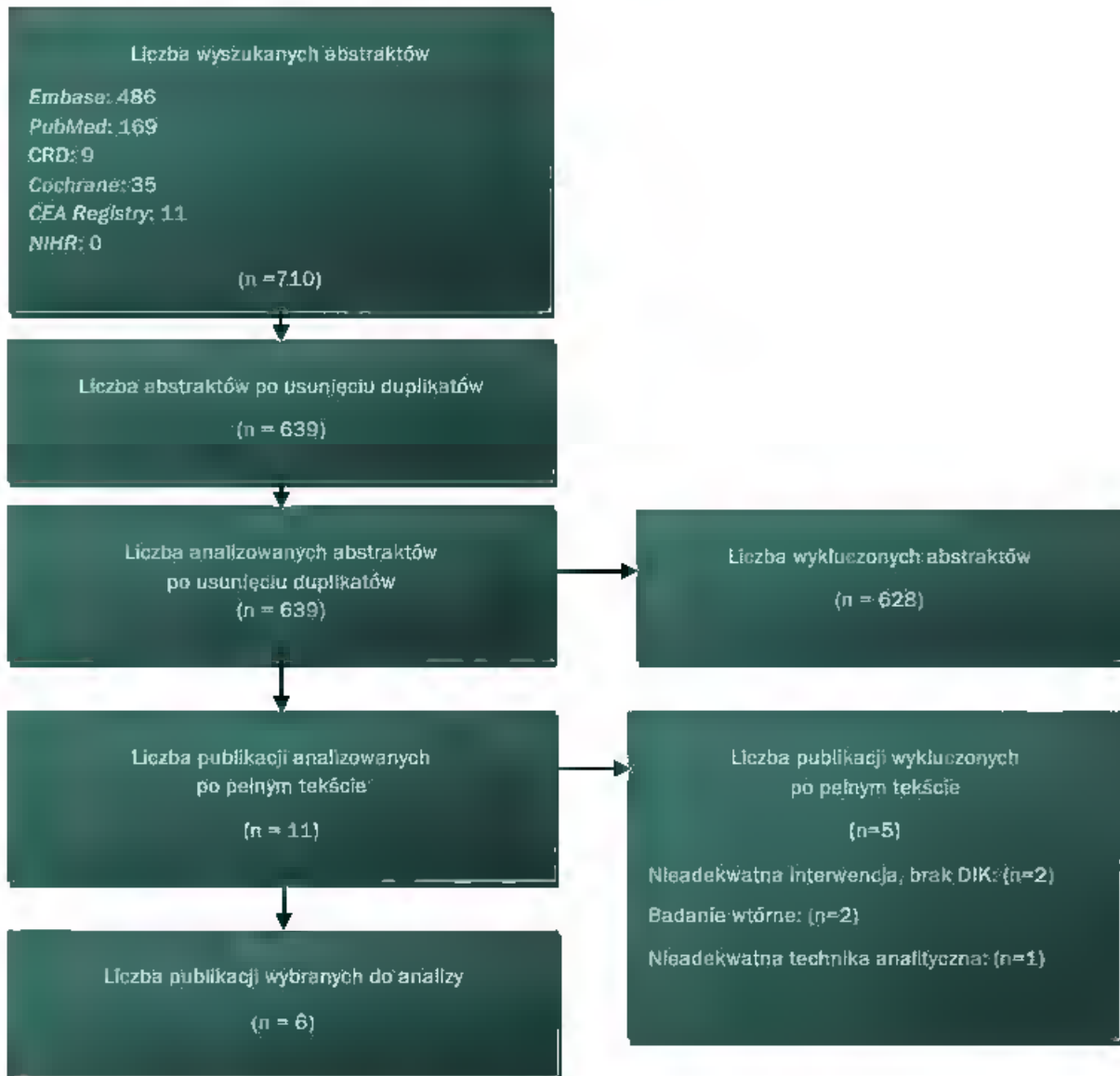


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dla diklofenaku sodu stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego: *Colombo 2010* [8], *Zane 2014* [48], *Soini 2015* [32], *Tolley 2016* [36], *Elias 2016* [10] oraz *Nistico 2016* [20]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49 Zidentyfikowane analizy ekonomiczne dla diklofenaku w leczeniu AK

Parametry	Colombo 2010	Zane 2014	Sofri 2015	Tolley 2016	Elias 2016	Nistico 2016
Kraj	Włochy	bd	Finlandia	Szkocja	Hiszpania	Włochy
Populacja	Pacjenci z rogowaceniem słonecznym (AK), I linia leczenia	Pacjenci z AK zmiany na twarzy i głowie	Pierwsza linia leczenia rogowaceni słonecznego (AK), zabieg dla max 25 cm ² AK pola	Pacjenci z AK zmiany na twarzy i głowie lub tułowiu i kończynach (I linia leczenia)	Pacjenci z AK zmiany na twarzy i głowie lub tułowiu i kończynach (I linia leczenia)	Pacjenci z rogowaceniem słonecznym (AK)
Interwencja	diklofenak 3% (DIK)	DHA (diklofenak 3% (DIK) lub IM)	I linia leczenia AK dla 25 cm ² AK pola	ingenol mebutate (150 mcg/g oraz 500 mcg/g)	ingenol mebutate (150 mcg/g oraz 500 mcg/g)	diklofenak 3% (DIK)
Komparator	imikwimod (IM), MAL-PDT	MAL-PDT	MAL-PDT, IngMEB, diklofenak (DIK), Imikwimod 3,5% oraz 5%, krioterapia	diklofenak (DIK), 5-FLU, 5-FLU/kwas acetylosalicylowy, krioterapia	diklofenak 3% (DIK), Imikwimod 5%	ingenol mebutate (IngMeb)
Metodyka						
Typ analizy	koszty-efektywność (CEA)	koszty-efektywność (CEA)	koszty-użyteczność (CUA)	koszty-użyteczność (CUA)	koszty-użyteczność (CUA), koszty-efektywność (CEA)	koszty-użyteczność (CUA)
Model	model decyzyjny	model decyzyjny	model decyzyjny	model decyzyjny	model decyzyjny Markowa	model decyzyjny
Program modelowania	Treeage	bd	Excel	Excel	Excel	bd
Stany w modelu	całkowita odpowiedzialz kliniczna, tolerancja	całkowita odpowiedzialz kliniczna, tolerancja	całkowita odpowiedzialz, nawrót choroby	sukces, nawrót, AE	AK, clearance, zgon	AE, całkowita odpowiedzialz kliniczna, nawrót
Perspektywa	płatnika publicznego (SSN)	płatnika publicznego (SSN)	płatnika publicznego	płatnika publicznego (NHS Szkocja)	płatnika publicznego (NHS Hiszpania)	płatnika publicznego

Parametr	Colombo 2010	Zane 2014	Sohn 2015	Tolley 2016	Elias 2016	Nishiio 2016
Horizont czasowy	3 miesiące (2 linie leczenia)	3 oraz 12 miesięcy	2 lata	1 rok (12 miesięcy)	5 lat	1 rok
Dyskontowanie	brak	bd	3% koszty i efekty	brak	3% koszty i efekty	brak
Uwzględnione koszty	DIK, IM, MAL-PDT, 2 linia leczenia	DIK, IM, MAL-PDT	leki, wizyty, 2 linia leczenia	leki	wizyty, lek,	leków oraz wizyt
Wyniki	<p>Koszty: DIK - €256, MAL-PDT - €320, IM - €342. Efekty (odpowiedź kliniczna): DIK - 0,813, MAL-PDT - 0,813, IM - 0,734.</p>	<p>Koszty: DHA - €160,7, MAL-PDT - €379,7, Efekty (3 miesiące): DHA - 27, MAL-PDT - 67. Efekty (12 miesięcy): DHA - 7, MAL-PDT - 37</p>	<p>Koszty: MAL-PDT - €982, IngMeb 0,015% - €794, IngMeb 0,05% - €869, DIK - €1062, IM 3,75% - €885, IM 5% - €781, krioterapia - €1114 Efekty (QALY): MAL-PDT - 1,526, IngMeb 0,015% - 1,524, IngMeb 0,05% - 1,522, DIK - 1,520, IM 3,75% - 1,518, IM 5% - 1,517, krioterapia - 1,514</p>	<p>IngMeb kosztowo-efektywna terapia</p>	<p>IngMeb kosztowo-efektywna terapia</p>	<p>Koszty: DIK - €165,19, IngMeb - €190,83 Efekty: DIK - 0,956, IngMeb - 0,939</p>
	DIK terapia dominująca nad IM i MAL-PDT	MAL-PDT jest droższa, jednak jest kosztowo-efektywna terapią w AK.	DIK terapia dominująca nad krioterapią			DIK terapia dominująca nad IngMeb

11.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 277 abstraktów, wśród których 3 publikacje spełniały kryteria włączenia do analizy (Littenberg 2003 [17], Chen 2004 [7], Tennvall 2015 [35]).

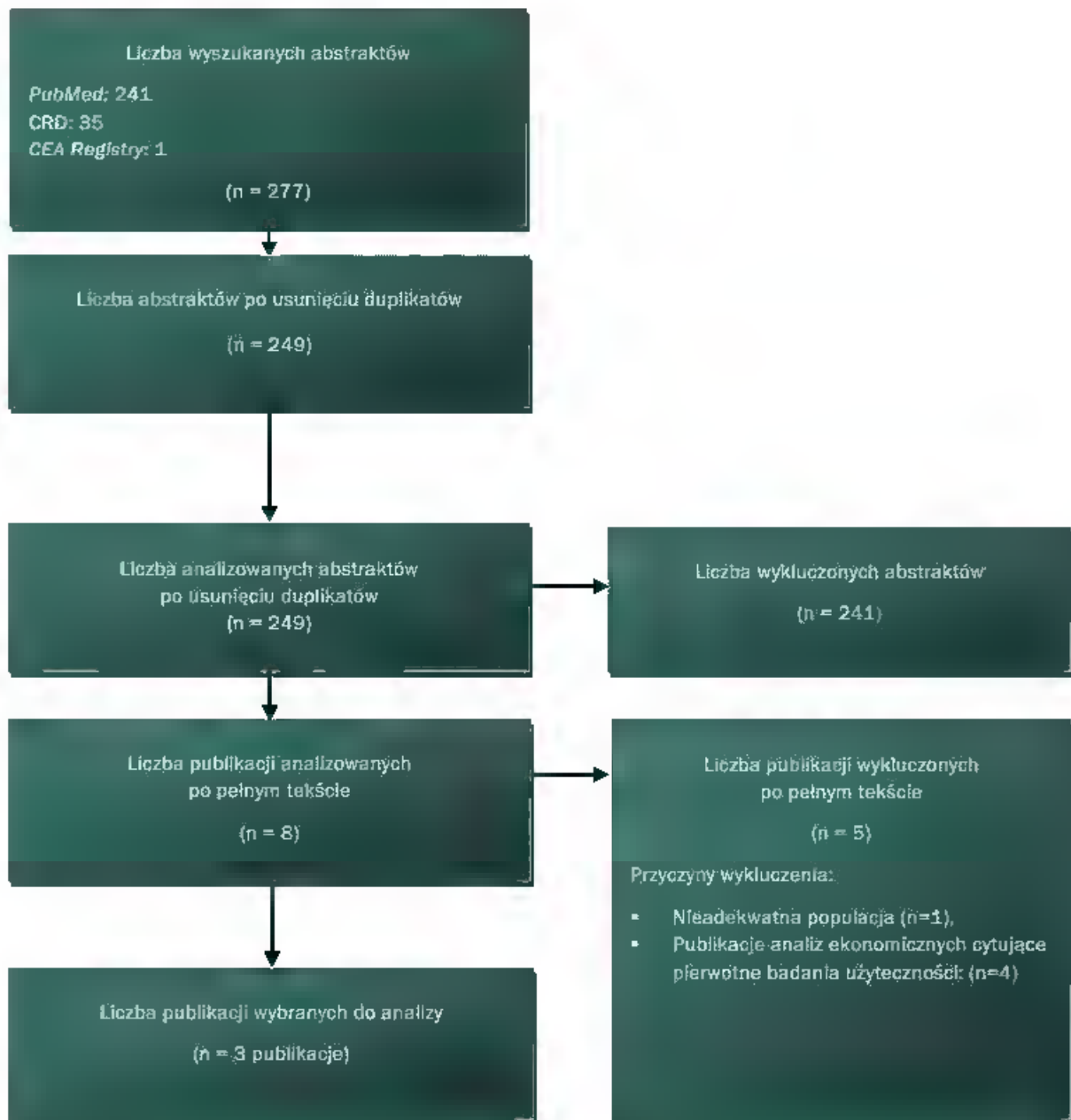


Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]

12. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ W przypadku leków podawanych miejscowo, częstym wskaźnikiem będącym przedmiotem oceny są *adherence* oraz *persistance*, odmiennie definiowane i kalkulowane w publikacjach, przy czym najczęściej parametry te dotyczą długości trwania terapii oraz częstości aplikacji interwencji. W przypadku analizy ekonomicznej wskaźnikiem najbardziej użytecznym jest jednak *compliance* kalkulowany poprzez rzeczywiste zużycie leku (liczbę gram). Ponieważ wskaźniki *compliance* raportowane w badaniach klinicznych mogą różnić się od tych obserwowanych w rzeczywistej praktyce, w celu oszacowania wartości *compliance* dla ocenianej interwencji przeprowadzono uzupełniające wyszukiwanie tego parametru w bazie *Medline* przez *PubMed*. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano aktualny przegląd systematyczny *Foley 2016* [12] (obejmujący dane z okresu 01.2004-01.2015), którego celem było przedstawienie dowodów naukowych dotyczących wartości *adherence* oraz *persistance* obserwowanych w badaniach klinicznych oraz „*real-world studies*”. Mając na uwadze wspomniane wcześniej rozbieżności w zakresie rodzaju badania planowano wykorzystać badania obserwacyjne. Autorzy włączyli do przeglądu 4 badania, w których oceniano diklofenak, jednak ze względu na fakt, iż w badaniach tych oprócz ocenianej interwencji pacjenci mogli przyjmować inne terapie miejscowe stosowane w AK, odstąpiono od wykorzystania tych danych w analizie (długość przyjmowanej terapii, a zatem rodzaj stosowanej interwencji ma wpływ na stosowanie się do zaleceń lekarskich). Autorzy ocenianego przeglądu systematycznego włączyli 2 badania kliniczne dotyczące diklofenaku: *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] do oszacowania poszukiwanych parametrów. Na potrzeby przygotowywanej przez nich analizy, odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia przełożono na wartość wskaźnika *adherence*. Dla diklofenaku odsetek ten wyniósł od 10,4% (60 dniowy *follow up*) do 24,1% (90 dniowy *follow up*). A zatem założyć można, iż rezygnacja pacjentów z leczenia może przełożyć się na spodziewaną wielkość zużycia leku. *Compliance* mierzony właśnie ilością wykorzystanego leku przez pacjentów, jest wskaźnikiem, który powinien zostać wykorzystany w analizie ekonomicznej, jako zmienna, która może mieć kluczowy wpływ na zużycie leku. Ponieważ w publikacjach *Wolf 2001* [43] oraz *Rivers 2002* [27] nie podano wartości wskaźnika *compliance* skorzystano z dokumentu FDA [9], w których takie szczegółowe dane zostały podane.

Zaraportowane wskaźniki *compliance* nawet pomimo krótszego czasu trwania terapii (77 dni) niż spodziewany czas trwania terapii (do 90 dni) w badaniu Wolf 2001 [43] był bliski 100% dla diklofenaku i nieznacznie przekraczał 100% dla placebo. A zatem założyć można, iż nawet krótszy czas przyjmowania leku (niższy *persistance/adherence*) nie przekłada się na zmniejszenie spodziewanego zużycia żelu. Z tego względu zrezygnowano z wykorzystania współczynnika *compliance* (założono jego wartość na poziomie 100%), co jest podejściem konserwatywnym, a do analizy wykorzystano rzeczywiste zużycie zaraportowane w badaniach (szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 7.5) wraz ze średnią długością leczenia.

- ❖ Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez ekspertów medycznych (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel dołączono do referencji [21]). Niepewne parametry natomiast zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki potwierdzają kosztową efektywność diklofenaku sodu stosowanego w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (potwierdzenie wiarygodności wyników). A zatem wyniki przeprowadzonej analizy świadczą o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

13. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności leczenia diklofenakiem sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel) stosowanym w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN) w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę. W tym celu skonstruowano prosty model decyzyjny Markowa przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w rocznym horyzoncie czasowym (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru perspektywy oraz okresu leczenia (60 lub 90 dni)).

W ocenie skuteczności klinicznej analizowano punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie rozumianą, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych, CLNS (100%). Punkt końcowy CLNS dotyczył oceny zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia, natomiast TLNS ograniczał się do zrogowaceń zidentyfikowanych we wstępnej ocenie klinicznej. Ocena liczby pacjentów z CLNS jest zalecana przez FDA na poziomie badań klinicznych we wskazaniu rogowacenie słoneczne [42]. Całkowite usunięcie zmian chorobowych stanowiło główny punkt końcowy w analizie klinicznej i na tym punkcie końcowym została oparta analiza użyteczności-kosztów. Jednakże, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną i opinię środowiska ekspertów medycznych prezentowaną w literaturze medycznej [28, 42] do mówienia o sukcesie terapeutycznym nie jest konieczne uzyskanie 100% poprawy. W publikacji *Rivers 2007* [28] autorzy zdecydowali się na ponowne przekalkulowanie wskaźnika odpowiedzi przedstawionych w badaniach *Rivers 2002* i *Wolf 2001*. Autorzy zwrócili uwagę, że restrykcyjne podejście wymagające 100% eliminacji zmian, wyklucza pacjentów, u których zdecydowana większość ognisk zrogowacenia w obszarze zagrożenia nowotworowego odpowiedziała na zastosowaną terapię (np. 9 zmian na 10), co stanowi o powodzeniu jej stosowania. W opinii środowiska eksperckiego, posługiwanie się oceną redukcji zmian chorobowych określoną, jako częściowa, na poziomie $\geq 75\%$, z punktu widzenia przydatności klinicznej należy traktować jako prawidłowe i wystarczające w przypadku terapii o charakterze miejscowym. Ten punkt końcowy został uwzględniony w analizie wrażliwości. Ocena głównych punktów końcowych z zakresu skuteczności została przeprowadzona po zakończeniu terapii (EOT, ang. *end of treatment*) oraz po okresie *follow-up* (4-8 tygodni; 6 i 12 miesięcy).

Ocena po okresie *follow-up* jest praktykowana w przypadku terapii miejscowych oraz zalecana w ChPL diklofenaku 3% (optymalne działanie terapeutyczne może nie być możliwe do zaobserwowania przed czasem 30 dni od zakończenia aktywnej terapii).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [25] nie ma obecnie refundowanej terapii dla populacji pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN. Leczenie tej grupy pacjentów ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym (opinia eksperta medycznego). Pacjentom przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej), w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik [21]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [21]. W związku z powyższym, za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji uznano placebo i/lub leczenie wspomagające (PL/BSC).

Z uwagi na różnice w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii w przygotowanej analizie klinicznej [22] zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-użyteczność. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty diklofenaku sodu w postaci żelu; koszty leczenia wspomagającego (BSC) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były zyskane lata życia skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii, poszczególnych kategorii kosztów, różnicy w kosztach całkowitych oraz wynikach zdrowotnych, różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów. Wyniki zaprezentowano w postaci wartości średniej wraz z miarami rozrzutu (pochodzącymi z analizy probabilistycznej);
- inkrementalnych (ICUR) i bezwzględnych (CUR) współczynników kosztów do wyników zdrowotnych.

Podsumowanie wyników

➤ Model 60 dni

[REDACTED]

➤ Model 90 dni

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania diklofenaku sodu oraz placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego dla modelu 90 dni uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,8720 i 0,8677 QALY (różnica DIK versus PL/BSC wynosi 0,0043 QALY).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dla diklofenaku sodu stosowanego w leczeniu rogowacenia słonecznego: *Colombo 2010* [8], *Zane 2014* [48], *Soini 2015* [32], *Tolley 2016* [36], *Elias 2016* [10] oraz *Nistico 2016* [20].

W analizie ekonomicznej *Colombo 2010* diklofenak (3% żel, *Solaraze*[®]) okazał się terapią tańszą od terapii fotodynamicznej z użyciem aminolewulinianu metylu (MAL-PDT) i imikwimodu oraz tak samo skuteczną jak MAL-PDT i lepszą od imikwimodu. W publikacji *Zane 2014* wykorzystano koszty z analizy *Colombo 2010*, a otrzymane wyniki sugerują, że terapia MAL-PDT jest porównywalna z DIK (wyniki zbieżne z analizą *Colombo 2010*). W publikacji *Soini 2015* porównywano wszystkie dostępne w Finlandii I linie leczenia AK stosowane na maksymalny obszar 25 cm² w 2-letnim horyzoncie czasowym tj.: MAL-PDT, ingenol mebutate (INGMeb) 0,015% oraz 0,05%, diklofenak, imikwimod (IM) 3,75% oraz 5% i krioterapię. Oceniana interwencja (DIK) okazała się tańsza oraz bardziej skuteczna od krioterapii. W dwóch analizach (*Tolley 2016* [36] oraz *Elias 2016* [10]) przeprowadzonych odpowiednio dla rocznego oraz 5-letniego horyzontu czasowego z podziałem na zajęty obszar (osobno dla twarzy i głowa oraz tułów i kończyny, z uwagą na odmienne dawkowanie ingenolu w wyróżnionych obszarach) terapią efektywną kosztową okazał się ingenol. Wyniki te są sprzeczne z analizą *Nistico 2016*, w której autorzy podają, iż DIK jest terapią dominującą nad IngMEB (tzn. tańszą oraz bardziej efektywną od IngMeb). Wszystkie zidentyfikowane analizy dotyczyły populacji chorych z AK. Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z wieloma (co najmniej 5 zmian) ogniskami rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN).

W ramach odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano analiz przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników dla DIK i PL/BSC uzyskanych w niniejszej analizie.

14. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej należy stwierdzić, że zastosowanie DIK jest kosztowo-efektywne w porównaniu do PL/BSC zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej dla obydwu analizowanych okresów leczenia tj. 60 i 90 dni.

W wyniku leczenia miejscowego wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN), z udziałem diklofenaku sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g) w porównaniu do placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w rocznym horyzoncie czasowym.

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce (130 002 PLN/QALY) należy uznać, że leczenie diklofenakiem sodu stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu do PL/BSC zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Solacutan*[®] jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do placebo i/lub najlepszego leczenia wspomagającego.

Finansowanie diklofenaku sodu w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w leczeniu miejscowym wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego, w przypadku chorych, którzy nie mają aktualnie dostępu do żadnego refundowanego skutecznego leczenia, zwiększy liczbę opcji terapeutycznych dla tych pacjentów oraz przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego.

15. Załączniki

15.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [29].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12); opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.7 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1, <input checked="" type="checkbox"/> 9.2 (Tabela 29- Tabela 33)
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/>

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 32, Tabela 33
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 32, Tabela 33
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 2- Tabela 27
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5 i 7 Rozdział 8.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik AK_Solacutan.trex
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): <ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): <ol style="list-style-type: none"> 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input type="checkbox"/> nie dotyczy, horyzont =1 roku

Parametr		Komentarz
<p>Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.8, <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):		
7.	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1, rozdział 10.2.1
8.	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1, rozdział 10.2.1
9.	Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.2, rozdział 10.2.1
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).		<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont roczny, rozdział 9.2
Analiza musi zawierać:		
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 i 19, [21]

15.2. Urzędowa marża detaliczna [37]

Ustala się urzędową marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej w wysokości:

Tabela 50 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x - 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x - 10,00 PLN)

od	do	zasada marży detalicznej
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x - 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x - 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% x (x - 80,00 PLN)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% x (x - 160,00 PLN)
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% x (x - 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% x (x - 640,00 PLN)
1 280,01 PLN	-	44,50 PLN + 1,25% x (x - 1 280,00 PLN)

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [37].

15.3. Badanie ankietowe w aptekach

Badanie ankietowe przeprowadzono drogą konsultacji mailowych oraz bezpośrednich. Farmaceuci zostali zapytani o cenę dwóch maści, których skład podali eksperci medyczni (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii i wenerologii), którzy przeprowadzili weryfikację wykorzystanych danych i założeń zgodnie z praktyką kliniczną leczenia rogowacenia słonecznego w Polsce [21].

Tabela 51 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [21]

Skład maści na 100 g - maść 1	Skład maści na 100 g - maść 2
<ul style="list-style-type: none"> - Ac. Salicylicii 2,0 - Urea 15,0 - Vaselini hydrophilici ad 100,0 - Mf. Ung 	<ul style="list-style-type: none"> - Ac. Salicylicii 5,0 - Urea 10,0 - Lanolini - Vaselini - Aq. desr. Aa ad 100

W tabeli poniżej zamieszczono dane aptek biorących udział w badaniu ankietowym wraz z podanymi cenami przy założeniu 100% odpłatności pacjenta. Na podstawie cen dla maści 1 i 2 skalkulowano średni koszt za 100 g maści recepturowej. Wyznaczono również cenę minimalną i maksymalną. W przypadku posiadania recepty pacjent ponosi ryczałtową odpłatność, która w 2017 r. będzie wynosić 10,00 PLN [30, 31, 37], natomiast resztę pokrywa płatnik publiczny.

Tabela 52 Dane aptek biorących udział w badaniu wraz z podanymi cenami oraz średnim kosztem

Lp.	Nazwa apteki	Dane kontaktowe	Cena za 100 g przy założeniu 100% odpłatności pacjenta [PLN]	
			Maść 1.	Maść 2
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				
15.				
Średni koszt maści 100 g [PLN]			73,31 (min: 29,31; max: 120,00)	

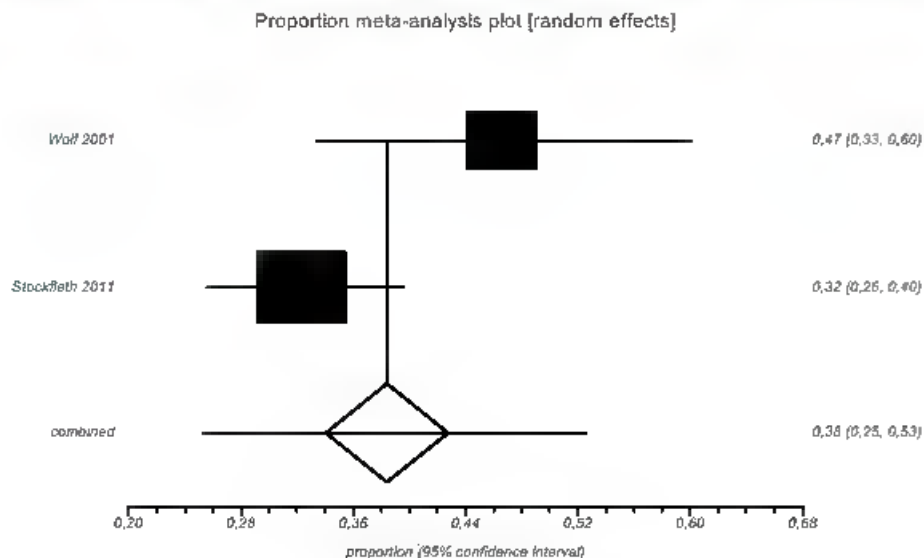
15.4. Metaanaliza proporcji

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (CLNS=0) dla modelu 90 dni obliczono na podstawie metaanalizy proporcji w oparciu o badania *Wolf 2001* [43] i *Stockfleth 2011* [33]. W przypadku, gdy nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań metaanalizę wyników przeprowadzono, używając modelu efektów stałych (ang. *fixed effect model*, gdy P dla Cochran $Q > 0,1$), natomiast dla punktów końcowych, które osiągnęły znamienność statystyczną w teście niejednorodności, zastosowano model efektów losowych (ang. *random effect model*, gdy P dla Cochran $Q < 0,1$). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect* (wersja 2.8.0).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy proporcji dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie rozumiana, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych, tj. CLNS = 0 w grupie DIK.

Tabela 53 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DIK

Badanie	n	N	Odsetek	95% CI	Cochran Q	Random effects (95% CI)
<i>Wolf 2001</i>	27	58	0,47	0,33; 0,60	3,84 P = 0,05	0,38 (0,25; 0,53)
<i>Stockfleth 2011</i>	59	183	0,32	0,26; 0,40		

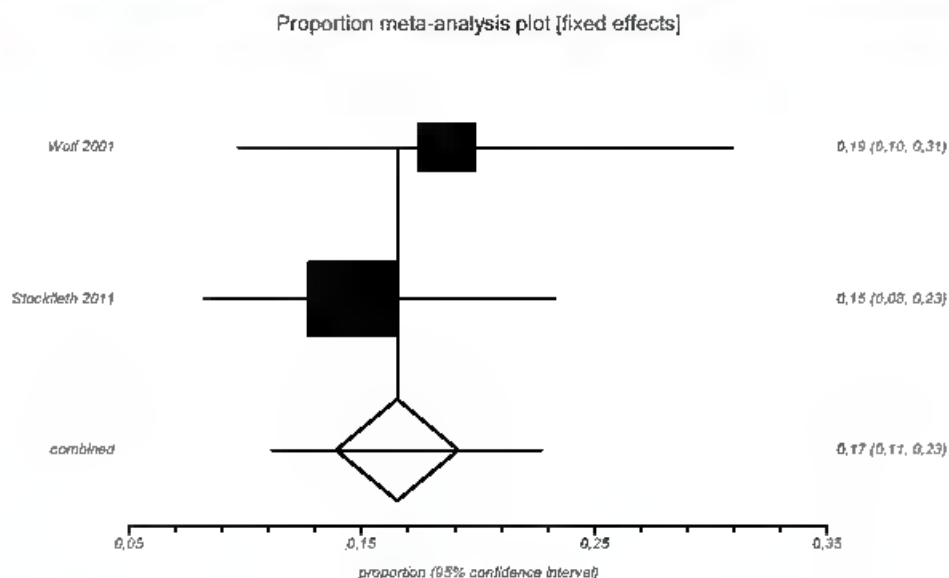


Wykres 13 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DIK

Poniżej przedstawiono wyniki analizy proporcji dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie rozumiana, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych, tj. CLNS =0 w grupie PL/BSC.

Tabela 54 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC

Badanie	n	N	Odsetek	95% CI	Cochran Q	Fixed effects (95% CI)
Wolf 2001	11	59	0,19	0,10; 0,31	0,47 P = 0,49	0,17 (0,11; 0,23)
Stackfleth 2011	14	96	0,15	0,08; 0,23		



Wykres 14 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC

15.5. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

Tabela 55 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2015 r. [13]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
0	0,00440	0,00362	51	0,00757	0,00286
1	0,00031	0,00027	52	0,00833	0,00318
2	0,00021	0,00017	53	0,00915	0,00352
3	0,00013	0,00010	54	0,01005	0,00390
4	0,00010	0,00007	55	0,01101	0,00432
5	0,00009	0,00007	56	0,01204	0,00477
6	0,00009	0,00008	57	0,01315	0,00527
7	0,00009	0,00009	58	0,01434	0,00581
8	0,00009	0,00009	59	0,01560	0,00639

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
9	0,00010	0,00009	60	0,01694	0,00700
10	0,00012	0,00009	61	0,01835	0,00765
11	0,00014	0,00009	62	0,01983	0,00834
12	0,00016	0,00011	63	0,02137	0,00907
13	0,00018	0,00013	64	0,02297	0,00983
14	0,00021	0,00016	65	0,02463	0,01063
15	0,00027	0,00017	66	0,02636	0,01149
16	0,00038	0,00019	67	0,02816	0,01240
17	0,00053	0,00020	68	0,03006	0,01337
18	0,00069	0,00022	69	0,03207	0,01444
19	0,00084	0,00024	70	0,03424	0,01563
20	0,00092	0,00024	71	0,03662	0,01698
21	0,00095	0,00024	72	0,03925	0,01854
22	0,00095	0,00024	73	0,04219	0,02037
23	0,00094	0,00023	74	0,04550	0,02254
24	0,00096	0,00021	75	0,04923	0,02512
25	0,00100	0,00021	76	0,05343	0,02817
26	0,00103	0,00021	77	0,05814	0,03175
27	0,00106	0,00022	78	0,06336	0,03592
28	0,00108	0,00025	79	0,06911	0,04070
29	0,00111	0,00027	80	0,07538	0,04612
30	0,00117	0,00030	81	0,08215	0,05218
31	0,00124	0,00032	82	0,08940	0,05889
32	0,00132	0,00036	83	0,09713	0,06624
33	0,00141	0,00039	84	0,10533	0,07425
34	0,00152	0,00043	85	0,11401	0,08291
35	0,00163	0,00048	86	0,12322	0,09227
36	0,00177	0,00054	87	0,13297	0,10234
37	0,00192	0,00060	88	0,14335	0,11318
38	0,00209	0,00067	89	0,15442	0,12486
39	0,00228	0,00075	90	0,16612	0,13734
40	0,00250	0,00084	91	0,17882	0,15089
41	0,00276	0,00094	92	0,19224	0,16534
42	0,00305	0,00106	93	0,20640	0,18072

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
43	0,00337	0,00119	94	0,22128	0,19702
44	0,00374	0,00133	95	0,23690	0,21423
46	0,00415	0,00150	96	0,25324	0,23236
46	0,00459	0,00168	97	0,27029	0,25137
47	0,00509	0,00187	98	0,28804	0,27126
48	0,00563	0,00209	99	0,30646	0,29197
49	0,00622	0,00232	100	0,32552	0,31348
50	0,00686	0,00258	-	-	-

15.6. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

Aby uniknąć dublowania w trakcie przeglądu literatury, przeprowadzono łączne wyszukiwanie dla następujących parametrów:

- nawrót leczonej zmiany,
- wartość współczynnika *compliance*.

Tabela 56 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów leczonej zmiany oraz wartości współczynnika *compliance* w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 10.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search keratosis	25 111
#2	Search actinic	5 693
#3	Search keratoma	25 131
#4	Search solar keratosis	3 397
#5	Search keratosis solaris	5
#6	Search senile keratosis	4 353
#7	Search keratosis senilis	1 397
#8	Search keratosis actinica	10
#9	Search actinic keratoses	3 593
#10	Search actinic keratosis	3 102

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#11	Search Keratosis, Actinic [Mesh]	1 398
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	27 610
#13	Search relapse	459 360
#14	Search recurrence	397 645
#15	Search "Recurrence"[Mesh]	160 218
#16	Search Recurrences	412 881
#17	Search Recrudescence	399 514
#18	Search Recrudescences	397 778
#19	Search Relapses	411 022
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	485 513
#21	Search mortality	997 254
#22	Search prevalence	2 194 600
#23	Search incidence	2 348 927
#24	Search "epidemiology" [Subheading]	1 783 032
#25	Search "Epidemiology"[Mesh]	23 300
#26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2 925 371
#27	Search "Patient Compliance"[Mesh]	61 717
#28	Search "Medication Adherence"[Mesh]	11 376
#29	Search "Compliance"[Mesh]	3 806
#30	Search compliance	144 552
#31	Search patient adherence	104 430
#32	Search patient cooperation	94 140
#33	Search non-compliance	4 011
#34	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3 399 893
#35	#20 OR #26 OR #34	3 399 893
#36	#12 AND #35	3 784

15.7. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 57 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania 8.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search diclofenac	10 761
#2	Search "Diclofenac"[Mesh]	6 619

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	Search Diclophenac	10 790
#4	Search Diclofenac Sodium	10 761
#5	Search Solaraze	21
#6	Search Solacutan	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 792
#8	Search Keratosis, Actinic	3 101
#9	Search *Keratosis, Actinic*[Mesh]	1 397
#10	Search actinic keratosis	3 101
#11	Search actinic keratoses	3 593
#12	Search keratosis actinica	10
#13	keratosis senilis	1 397
#14	Search senile keratosis	4 352
#15	Search keratosis solaris	5
#16	Search solar keratosis	3 396
#17	Search keratoma	25 124
#18	Search actinic	5 693
#19	Search keratosis	25 104
#20	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	27 604
#21	#7 AND #20	169

Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 8.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'diclofenac'/exp OR diclofenac	35 064
#2	'diclofenac'/exp OR diclofenac AND ('sodium'/exp OR sodium)	6 086

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	diclophenac AND sodium	54
#4	diclophenac	130
#5	diclofenac	35 064
#6	'solaraze'/exp OR solaraze	33 563
#7	solacutan	0
#8	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	35 083
#9	'actinic keratosis'/exp OR 'actinic keratosis'	6 012
#10	actinic AND ('keratosis'/exp OR keratosis)	6 264
#11	actinic AND keratoses	2 147
#12	'keratosis'/exp OR keratosis AND actinica	34
#13	'keratosis'/exp OR keratosis AND senilis	41
#14	senile AND ('keratosis'/exp OR keratosis)	154
#15	'keratosis'/exp OR keratosis AND solaris	9
#16	solar AND ('keratosis'/exp OR keratosis)	878
#17	keratoma	187
#18	actinic	9 283
#19	'keratosis'/exp OR keratosis	27 560
#20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	30 671
#21	#8 AND #20	486

Tabela 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 8.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	diclofenacti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 709
#2	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1 477

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	Diclophenacti:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#4	Diclofenac Sodium:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 045
#5	Solaraze:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	Solacutan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	3 720
#8	Keratosis, Actinic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#9	MeSH descriptor: [Keratosis, Actinic] explode all trees	124
#10	actinic keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	376
#11	actinic keratoses:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	261
#12	keratosis actinica:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	keratosis senilis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	senile keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#15	keratosis solaris:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	solar keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#17	keratoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	actinic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	485
#19	keratosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	469
#20	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	578
#21	#7 AND #20	35

Tabela 60 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 8.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(diclofenac)	176
#2	MeSH DESCRIPTOR Diclofenac EXPLODE ALL TREES	41
#3	(Diclophenac)	1

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#4	(Diclofenac Sodium)	11
#5	(Solaraze)	0
#6	(Solacutan)	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	177
#8	(Keratosis, Actinic)	0
#9	MeSH DESCRIPTOR Keratosis, Actinic EXPLODE ALL TREES	20
#10	{actinic keratosis}	26
#11	{actinic keratoses}	9
#12	{keratosis actinica}	0
#13	{keratosis senilis}	0
#14	{senile keratosis}	0
#15	{keratosis solaris}	0
#16	{solar keratosis}	2
#17	{keratoma}	0
#18	{actinic}	34
#19	{keratosis}	34
#20	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	35
#21	#7 AND #20	9

Tabela 61 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 9.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	diclofenac	11
#2	diclophenac	0
#3	Solaraze	0
#4	Solacutan	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	11

Tabela 62 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 9.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	diclofenac	0
#2	diclophenac	0
#3	Solaraze	0
#4	Solacutan	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	0

15.8. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 63 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 9.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Keratosis, Actinic	3 101
#2	„Keratosis, Actinic”[Mesh]	1 397
#3	actinic keratosis	3 101
#4	actinic keratoses	3 593
#5	keratosis actinica	10
#6	keratosis senilis	1 397
#7	senile keratosis	4 352
#8	keratosis solaris	5
#9	solar keratosis	3 396
#10	keratoma	25 124
#11	actinic	5 693
#12	keratosis	25 104
#13	((((((((((Keratosis, Actinic) OR „Keratosis, Actinic”[Mesh]) OR actinic keratosis) OR actinic keratoses) OR keratosis actinica) OR keratosis senilis) OR senile keratosis) OR keratosis solaris) OR solar keratosis) OR keratoma) OR actinic) OR keratosis	27 604
#14	(((Utility) OR Utilities) OR health related quality of life) OR HRQOL) OR quality of life) OR QALY	427 131
#15	#13 AND #14	241

Tabela 64 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 9.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	actinic keratosis	26
#2	Keratosis, Actinic	0
#3	actinic keratoses	9
#4	keratosis actinica	0
#5	keratosis senilis	0
#6	senile keratosis	0
#7	keratosis solaris	0
#8	solar keratosis	2
#9	keratoma	0
#10	actinic	34
#11	keratosis	34
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	35

Tabela 65 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 9.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	actinic keratosis	3 (1 publikacje)
#2	actinic keratoses	0
#3	solar keratosis	0
#4	#1 OR #2 OR #3	3 (1 publikacja)

16. Spis tabel

Tabela 1 Stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych u pacjentów z wieloma ogniskami AK wraz z OZN	11
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [37].....	14
Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [37].....	15
Tabela 5 Kalkulacja ceny hurtowej leku Solacutan®.....	25
Tabela 6 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu Solacutan® wydawanego w aptece na receptę.....	25
Tabela 7 Koszty jednostkowe diklofenaku w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy	26
Tabela 8 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [21]	26
Tabela 9 Koszty maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy.....	27
Tabela 10 Koszty jednostkowe maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy	27
Tabela 11 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni dermatologicznej	29
Tabela 12 Średni czas leczenia oraz średnia liczba g wykorzystanych w tym okresie [9].....	29
Tabela 13 Średni czas leczenia dla terapii 60-dniowej oraz 90-dniowej [9].....	30
Tabela 14 Zużycie poszczególnych leków	30
Tabela 15 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta z AK	31
Tabela 16 Charakterystyka wyjściowa populacji	38
Tabela 17 Odpowiedź na leczenie rozumiana, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (CLNS)	39
Tabela 18 Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie na cykl modelu.....	39
Tabela 19 Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie – analiza wrażliwości.....	40
Tabela 20 Kryteria włączenia publikacji dotyczących częstości nawrotu.....	41
Tabela 21 Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu z badania <i>Stockfeth 2011</i> [34].....	41
Tabela 22 Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w przeliczeniu na cykl modelu.....	42
Tabela 23 Kryteria włączenia publikacji dotyczących wartości <i>compliance</i>	43
Tabela 24 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu	47
Tabela 25 Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa	48
Tabela 26 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych g na cykl leczenia.....	49
Tabela 27 Liczba wizyt ambulatoryjnych.....	49
Tabela 28 Zestawienie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie z badania <i>Stockfeth 2011</i> [34] oraz wyników niniejszej analizy.....	50
Tabela 29 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych	51
Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z perspektywy NFZ	51
Tabela 31 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z perspektywy wspólnej	52
Tabela 32 Wyniki analizy podstawowej – model 60 dni	53

Tabela 33 Wyniki analizy podstawowej – model 90 dni	54
Tabela 34 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	57
Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – model 60 dni – perspektywa płatnika publicznego (NFZ).....	60
Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości – model 60 dni – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).....	61
Tabela 37 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badań – model 60 dni	63
Tabela 38 Wyniki analizy wrażliwości – model 90 dni – perspektywa NFZ	65
Tabela 39 Wyniki analizy wrażliwości – model 90 dni – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).....	66
Tabela 40 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badań – model 90 dni	68
Tabela 41 Parametry rozkładu beta dla prawdopodobieństw oraz użyteczności stanów zdrowia	70
Tabela 42 Parametry rozkładu gamma dla kosztów BSC	70
Tabela 43 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – model 60 dni	71
Tabela 44 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – model 90 dni	73
Tabela 45 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – model 60 dni.....	78
Tabela 46 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – model 90 dni.....	79
Tabela 47 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – analizy ekonomiczne	81
Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy - użyteczności.....	82
Tabela 49 Zidentyfikowane analizy ekonomiczne dla diklofenaku w leczeniu AK.....	84
Tabela 50 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	96
Tabela 51 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [21].....	97
Tabela 52 Dane aptek biorących udział w badaniu wraz z podanymi cenami oraz średnim kosztem	98
Tabela 53 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DİK	99
Tabela 54 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC	100
Tabela 55 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2015 r. [13].....	100
Tabela 56 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów leczonej zmiany oraz wartości współczynnika <i>compliance</i> w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 10.11.2016 r.)	102
Tabela 57 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 8.11.2016 r.)	103
Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>EMBASE</i> (data ostatniego wyszukiwania 8.11.2016 r.)	104
Tabela 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 8.11.2016 r.).....	105
Tabela 60 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 8.11.2016 r.).....	106
Tabela 61 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 9.11.2016 r.).....	107
Tabela 62 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 9.11.2016 r.)	108
Tabela 63 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 9.11.2016 r.)	108
Tabela 64 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 9.11.2016 r.)	109
Tabela 65 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 9.11.2016 r.).....	109

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego.....	34
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [18].....	83
Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [18]	86
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji – model 60 dni	52
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji – model 90 dni	52
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – model 60 dni	63
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – model 90 dni	68
Wykres 5 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) – model 60 dni – perspektywa NFZ	71
Wykres 6 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) – model 60 dni – perspektywa wspólna	72
Wykres 7 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 60 dni – perspektywa NFZ	72
Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 60 dni – perspektywa wspólna	73
Wykres 9 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa NFZ	74
Wykres 10 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania DIK vs PL/BSC (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa wspólna	75
Wykres 11 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa NFZ.....	75
Wykres 12 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia AK (jednostka efektywności: QALY) – model 90 dni – perspektywa wspólna.....	76
Wykres 13 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DIK.....	99
Wykres 14 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC	100

18. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
3. Ahn CS, Culp L, Huang WW, Davis SA, Feldman SR. Adherence in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2016 May 15:1-10. [Epub ahead of print]
4. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 9.11.2016 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
5. Berker de D., McGregor J.M, Hughes B.R.; Guidelines for the management of actinic keratosis; *British Journal of Dermatology*, 2007; 156, 222-230.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Solacutan*[®] (diklofenak sodu).
7. Chen SC, Bayoumi AM, Soon SL, Aftergut K, Cruz P, Sexton SA, et al. A catalog of dermatology utilities: a measure of the burden of skin diseases. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):160-8.
8. Colombo GL, Chimenti S, Di Matteo S, Fagnoli MC, Frascione P, Silipo V, Peris K. Cost-effectiveness analysis of topical treatments for actinic keratosis in the perspective of the Italian health care system. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Oct;145(5):573-81.
9. Opublikowane dokumenty FDA dla produktu Solarase™. Medical Officer Review for NDA (application numer: 21-005): http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P1.pdf
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P2.pdf
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21005_Solaraze_medr_P3.pdf
10. Elías I, Ortega-Joaquín N, de la Cueva P, Del Pozo LJ, Moreno-Ramírez D, Boada A, Aguilar M, Mirada A, Mosquera E, Gibbons C, Oyagüez I. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Ingenol Mebutate Versus Diclofenac 3% and Imiquimod 5% in the Treatment of Actinic Keratosis in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Apr 26.
11. Eriendsson AM, Egekvist H, Lorentzen HF, Philipsen PA, Stausbøl-Grøn B, Stender I, Haedersdal M. Actinic keratosis: a cross-sectional study of disease characteristics and treatment patterns in Danish dermatology clinics. *Int J Dermatol.* 2016 Mar;55(3):309-16.
12. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguín N, Cerio R, Antonio Sanches J, Guillen C, Farrington E, Lebwohl M. Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *J Dermatolog Treat.* 2016 May 10:1-8. [Epub ahead of print]
13. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Tablice trwania życia 2015 rok: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
14. Golicki D., Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*, DOI: 10.5114/aoms.2015.52126.
15. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016 (stan na 25.10.2016 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
16. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-sierpień 2016): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html>
17. Littenberg B, Partilo S, Licata A, Kattan MW. Paper Standard Gamble: the reliability of a paper questionnaire to assess utility. *Med Decis Making* 2003;23(6):480-8.

18. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6). http://www.google.pl/uri?sa=t&rc=1&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFIAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mvS0UgH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFOiCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&bvm=bv.58187178.d.ZG4
19. NFZ. Analiza częstości korzystania przez pacjentów z poradni specjalistycznych, ze szczególnym uwzględnieniem poradni, do których pacjent może udać się bez skierowania. http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/2/1/2013_08_22_aos_analiza.pdf. (stan na dzień: 15.11.2016 r.).
20. Nisticò S, Torchia V, Gliozzi M, Bottoni U, Del Duca E, Muscoli C. Pharmacoeconomy of drugs used in the treatment of actinic keratoses. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016 May 11.
21. NUEVO HTA. Konsultacje z ekspertami medycznym dotyczące leczenia rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 r.
22. NUEVO HTA. Analiza efektywności klinicznej diklofenaku sodu (Solacutan®) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
23. NUEVO HTA. Analiza problemu decyzyjnego diklofenaku sodu (Solacutan®) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
24. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 maja 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz.U. 2016 poz. 710.
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
26. Peris K. i wsp., Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patient. JEADV 2016,30, 1077-1084.
27. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Br J Dermatol. 2002 Jan;146(1):94-100.
28. Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. Acta Derm Venereol. 2007;87(2):188-9.
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. w sprawie leków, które mogą być traktowane, jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych. Dz.U.12.1259.
31. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. (Dz.U. Poz. 1456).
32. Soini EJ, Hallinen T, Sokka AL, Saarinen K. Cost-utility of first-line actinic keratosis treatments in Finland. Adv Ther. 2015 May;32(5):455-76.
33. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol. 2011 Nov; 165(5):1101-8.
34. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2012 May-Jun;22(3):370-4. doi: 10.1684/ejd.2012.1707.
35. Tennvall GR, Norlin JM2, Malmberg I3, Eriendsson AM4, Hædersdal M5. Health related quality of life in patients with actinic keratosis—an observational study of patients treated in dermatology specialist care in Denmark. Health Qual Life Outcomes. 2015 Jul 29;13:111. doi: 10.1186/s12955-015-0295-4.
36. Tolley K, Kemmett D, Thybo S, Nasr R, Smethurst H. A cost-utility analysis of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: a Scottish perspective. Eur J Health Econ. 2016 Apr;17(3):287-304.

37. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
38. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One* 2014;9(6):e96829.
39. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A.Br *J Dermatol.* 2013 Sep;169(3):502-18. doi: 10.1111/bjd.12420.The natural history of actinic keratosis: a systematic review.
40. Werner RN, Stockfleth E. i wsp.; Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version; *JEADV* 2015, 29, 2069-2079.
41. Włodarkiewicz A, Narbutt J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Reich A, Szepietowski J, Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, *Przegląd Dermatologiczny* 2014, 101, 156-167.
42. Wolf JE Jr, Rigel DS. Understanding efficacy end-points in studies of field-directed therapy for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2013 Sep;52(9):1063-70.
43. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001 Nov;40(11):709-13.
44. Wyniki badania *Stockfleth 2011* opublikowane w rejestrze badań nieopublikowanych *EU Clinical Trials Register* Study synopsis. EudraCT: 2007-003889-18: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003889-18/results>; dane opublikowane w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=NCT00987246&rank=1>
45. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych”).
46. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
47. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Charakterystyka AOS”).
48. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *British Journal of Dermatology* 2014; 170(5): 1143-1150.
49. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

19. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia pacjentów z rogowaceniem słonecznym
[REDAKTOWANE]	

Data zakończenia analizy: 05.12.2016 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów

Raport HTA został sfinansowany przez firmę Sun-Farm Sp. z o.o. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.