

Analiza wpływu na budżet

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

Budget impact analysis

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA	7
5.	METODYKA	8
5.1.	Populacja docelowa	8
5.2.	Perspektywa	9
5.3.	Horyzont czasowy	9
5.4.	Porównywane scenariusze	10
5.5.	Źródła danych	13
5.6.	Założenia dotyczące refundacji leku <i>Solacutan</i> [®]	14
5.7.	Dyskontowanie	16
5.8.	Współczynnik <i>compliance</i>	16
5.9.	Kalkulator	17
6.	PARAMETRY UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE	18
6.1.	Dane epidemiologiczne	18
6.2.	Liczebność populacji docelowej	21
6.2.1.	Wariant epidemiologiczny	21
6.2.1.	Wariant mieszany	24
6.2.1.	Wybór wariantu	27
6.3.	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji	27
6.4.	Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach	29
6.5.	Koszty i zużyte zasoby	33
6.5.1.	Koszty diklofenaku sodu	34
6.5.2.	Koszty leczenia wspomagającego	36
6.5.3.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	38
6.5.4.	Koszty wizyt ambulatoryjnych	38
6.5.5.	Zużycie zasobów	39
6.5.6.	Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach	41
7.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO	43
7.1.	Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach	43
7.2.	Wydatki całkowite i inkrementalne	44
7.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
7.3.	Analiza scenariuszy skrajnych	49
7.3.1.	Założenia	49
7.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – analiza podstawowa	51
7.4.	Analiza wrażliwości	55
7.4.1.	Założenia	56
7.4.1.	Wyniki	59
7.5.	Analiza racjonalizacyjna	65
8.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	66
9.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	67
10.	OGRANICZENIA I Dyskusja	69
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	71
12.	ZAŁĄCZNIKI	72

12.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	72
12.2. Strategia wyszukiwania	74
12.3. Metaanaliza proporcji	75
12.4. Urzędowa marża detaliczna [34].....	77
12.5. Badanie ankietowe w aptekach	78
13. SPIS TABEL	80
14. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	82
15. REFERENCJE.....	83
16. WKŁAD PRACY	86

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AK	<i>Actinic keratosis</i>	Rogowacenie słoneczne
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	Analiza wpływu na budżet
BSC	<i>Best supportive care</i>	Najlepsze leczenie wspomagające
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLNS	<i>Cumulative lesion number score</i>	Ocena zrogowaciałych zmian zidentyfikowanych na wstępie oraz ujawnionych bądź powstałych w czasie trwania leczenia
DIK	<i>Diclofenac sodium</i>	Diklofenak sodu (łac. <i>diclofenacum natrium</i>), diklofenak
EAN		13 cyfrowy identyfikator towaru
g		gram
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
OZN	<i>Field of cancerisation, field effect</i>	Obszar zagrożenia nowotworowego
PL	<i>Placebo</i>	Placebo
PL/BSC	<i>Placebo/ Best supportive care</i>	Placebo i/lub najlepsze leczenie wspomagające
WLR		Wykaz leków refundowanych

3. Streszczenie

Cel analizy

Oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji diklofenaku sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel) 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 (OZN), w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku *Solacutan*[®] na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki wydawane w aptece na receptę).

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. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110) [20].

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 [25].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [34].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [9, 38, 39, 40, 41].

Zidentyfikowane publikacje dotyczące epidemiologii ocenianej jednostki chorobowej (szczegóły rozdział 6.1).

Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ: Uchwała Nr 23/2016/III, Uchwała Nr 13/2015/III, Uchwała Nr 7/2016/III [31, 32, 33] (dane dotyczące liczby osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce).

Schemat postępowania w trakcie terapii miejscowej w rogowaceniu słonecznym ustalony został na podstawie opinii ekspertów medycznych [15], wytycznych klinicznych [22, 35, 36] oraz badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [16].

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 [21] (szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 6.5.5).

Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z perspektywy wspólnej płatników: (NFZ i pacjentów) oraz, dodatkowo z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje 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*).

Porównywano dwa scenariusze sytuacyjne:

- ❖ Scenariusz „istniejący” - obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, 26 g) nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, WLR) 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).

Metodyka

- ❖ Scenariusz „nowy”, w którym lek *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, 26 g) uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane 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)"); prawdopodobna data wejście w życie decyzji refundacyjnej: 1 lipca 2017 r.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

Perspektywa NFZ:

[Redacted content]

Perspektywa wspólna

[Redacted content]

Perspektywa pacjenta

[Redacted content]

Wyniki

Podjęte decyzji o finansowaniu leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g zawierającego diklofenak sodu pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej 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 chorym, którzy nie mają aktualnie dostępu do żadnej refundowanej terapii miejscowej w ocenianym wskazaniu.

Aktualnie w Polsce nie ma refundowanego żadnego leku stosowanego miejscowo w leczeniu wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z OZN. Leczenie tej grupy pacjentów obecnie ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. 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 [16]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia). Biorąc pod uwagę kwotę refundacji, jaką płatnik publiczny wydaje aktualnie na leki recepturowe (ok. 206,3 mln PLN w okresie styczeń-sierpień 2016 r. [10]) zasadnym jest umożliwienie dostępu pacjentom z AK do terapii, która leczy zmiany, a nie jedynie poprawia wygląd skóry.

Wnioski

4. Cel opracowania

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji diklofenaku sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel) stosowanego w miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rógowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego (OZN), w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku *Solacutan*[®] na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki wydawane w aptece na receptę).

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

5. Metodyka

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych obejmuje analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

BIA powstała w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 4.01.2010 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 [25] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 12.1). Ponadto analizę dostosowano do aktualnych wytycznych z sierpnia 2016 r. [1].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę i ogólne założenia analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

5.1. Populacja docelowa

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 [3] jest szersza w stosunku do populacji wnioskowanej. W zdecydowanej większości wytycznych klinicznych pozytywna rekomendacja dotyczyła leczenia chorych z zaważonej populacji pacjentów z licznymi ogniskami AK i/lub OZN (ang. *field cancerization*) [22, 35, 36]. W zidentyfikowanych badaniach [16] 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 [15].

Badania kliniczne [16], epidemiologiczne [5], jak również polskie wytyczne kliniczne *PTD 2014* [36] 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.

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [25], oszacowano roczną liczebność populacji (rozdział 6.3):

- ❖ docelowej wskazanej we wniosku;
- ❖ obejmującej wszystkich chorych, w których wnioskowana technologia (lek *Solacutan*[®]) może być zastosowana;
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Solacutan*[®]) jest obecnie stosowana;
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Solacutan*[®]) będzie stosowana w wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 6.

5.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz – z uwagi na współpłacenie za lek diklofenak sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel) – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie chorych za koszty terapii diklofenakiem sodu (30% odpłatność) oraz maści recepturowych (odpłatność ryczałtowa za leki recepturowe [34]).

5.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (prognozy przeprowadzono dla pełnych lat 2017-2018, prawdopodobna data wejścia w życie decyzji refundacyjnej: 1 lipca 2017 roku).

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [34]). Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [2], które ustalają tę wartość na co najmniej 2 lata.

5.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”:

- ❖ Scenariusz „istniejący” - obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, 26 g) nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, WLR) 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).
- ❖ Scenariusz „nowy”, w którym lek *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, 26 g) uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane 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)”): prawdopodobna data wejście w życie decyzji refundacyjnej: 1 lipca 2017 r.

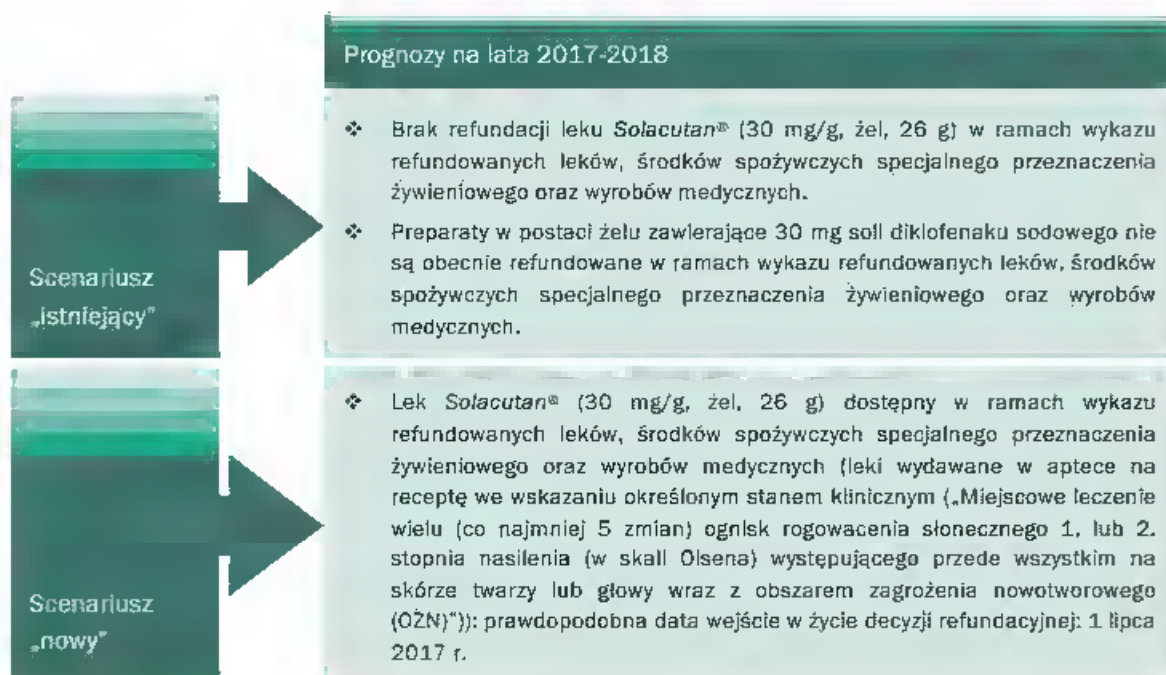


Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

Scenariusz „istniejący”: Według wytycznych klinicznych w terapii miejscowej u pacjentów z wieloma ogniskami AK oraz OZN zalecane są następujące terapie [18]:

- 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.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych [15] lekarz ma obowiązek postępować zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, która w przypadku wielu zmian wskazuje, że należy leczyć nie tylko zmiany, ale i OZN. Aktualnie w Polsce pacjent nie ma dostępu do żadnego refundowanego leku celowanego do leczenia miejscowego wielu zmian AK wraz z OZN.

W tabeli poniżej zaprezentowano stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu miejscowym wielu zmian AK wraz z OZN. [15]

Tabela 1 Stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu miejscowym wielu zmian 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 drogic: 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 [20] 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 [15]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [15].

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

Dodatkowo w opinii ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt, maści recepturowe (BSC) stanowią alternatywę dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu [15], a w przypadku refundacji diklofenaku sodu będzie on odbierał udziały BSC.

Analizując powyższe informacje oraz biorąc pod uwagę rozważane wskazanie refundacyjne dla ocenianej interwencji w analizie wpływu na budżet uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w postaci maści recepturowych.

Powyższe założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Ponadto zgodnie z opinią ekspertów medycznych duża część chorych z AK jest nieświadoma swojej choroby, a diagnoza następuje najczęściej w przypadku wizyty chorego u dermatologa, często z innym problemem zdrowotnym [15]. A zatem część chorych z AK nie jest w ogóle leczona. Odnalezione informacje zidentyfikowane na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania danych epidemiologicznych (*Naldi 2006 [12]*) wskazują, że ok. 42% chorych z AK jest nieświadomych swojej choroby. Ponadto jak wskazują badania [36] nawet lekarze podstawowej opieki zdrowotnej nie przeprowadzają badania skóry i nie zwracają uwagi na zmiany dermatologiczne.

Scenariusz "nowy": lek *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, 26 g) uzyskuje refundację w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane 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)"): prawdopodobna data wejście w życie decyzji refundacyjnej: 1 lipca 2017 r. 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 (szczegóły dotyczące wnioskowanych warunków objęcia refundacją przedstawiono w rozdziale 5.6).

Szczegółowy opis założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych przedstawiono w rozdziale 6. Udziały w rynku uwzględnionych leków w porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale 6.4.

5.5. Źródła danych

Głównym źródłem danych są:

- 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) [20].
- 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 [25].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [34].

- Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [9, 38, 39, 40, 41].
- Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ: Uchwała Nr 23/2016/III, Uchwała Nr 13/2015/III, Uchwała Nr 7/2016/III [31, 32, 33] (dane dotyczące liczby osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce).
- Schemat postępowania w trakcie terapii miejscowej w rogowaceniu słonecznym ustalony został na podstawie opinii ekspertów medycznych [15], wytycznych klinicznych [22, 35, 36] oraz badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [16].
- 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 [21] (szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 6.5.5).

Zaletą wymienionych źródeł danych jest ich aktualność, ogólnodostępność oraz wysoka wiarygodność.

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło dwóch ekspertów medycznych w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie oraz danych osobowych ekspertów medycznych dołączono do referencji [15]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk. Głównym kryterium wyboru ekspertów była konieczność prowadzenia praktyki klinicznej w leczeniu rogowacenia słonecznego.

5.6. Założenia dotyczące refundacji leku Solacutan®

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

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Proponowana cena zbytu netto	Solacutan®, 30 mg/g, żel, 26 g - [REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [34]

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. [34]

Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [34]

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
1. Bezpłatnie ✓ Lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, 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. Ryczałt ✓ Lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni, oraz Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (= 2 000 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni. Przy założeniu, że pacjent zużywa 1,64 g żelu na dobę miesięczny koszt stosowania (tj. [REDACTED]) nie przekracza 5% wynagrodzenia (tj. 100 PLN [27]).
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	Zwykle 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.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [34] „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 [20] 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 [34]

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 [20]
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 [20]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak podobnej grupy limitowej na liście A1 [20]
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 [20]
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 [20]

5.7. Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [2].

5.8. Współczynnik *compliance*

Ponieważ w analizie wpływu na system ochrony zdrowia wydatki budżetu powinny być oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom przez płatnika publicznego czy pacjenta zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] w analizie wykorzystano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów (współczynnik *compliance* na poziomie 100%).

5.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft® Office 2010*.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie *Word* przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

6. Parametry uwzględnione w analizie

6.1. Dane epidemiologiczne

- W pierwszej kolejności do wyliczenia populacji planowano wykorzystać dane z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych [11]. Nowotwory skóry, w szczególności *in situ* (rogowacenie słoneczne może zostać oznaczone kodem ICD-10 D04 Rak *in situ* skóry [15]) często nie są zgłaszane do rejestrów pacjentów, a szacowany odsetek niedoszacowań w tego typu bazach dla BCC oraz SCC wynosi od 30-50% [13]. Niemelanocytowe nowotwory skóry NMSC *in situ* (D04), obejmują w oszacowaniach oprócz AK również chorobę *Bowena*. W rejestrze nie są również przedstawione dane dla wskazania L57.0, czyli rogowacenie związane z promieniowaniem słonecznym. Z tego względu zrezygnowano z oszacowania populacji w oparciu o dane rejestrowane w Krajowej Bazie danych Nowotworowych.
- Kolejnym krokiem była identyfikacja polskich danych dotyczących epidemiologii AK w Polsce, poprzez systematyczne wyszukiwanie w bazie *Pubmed*, wyszukiwarkach internetowych oraz analizy referencji odnalezionych publikacji (strategię wyszukiwania publikacji zamieszczono w załączniku 12.2). Nie zidentyfikowano polskich wskaźników epidemiologicznych (w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji), z tego względu wyszukiwanie/selekcję badań rozszerzono o badania na populacji europejskiej (ze szczególnym naciskiem na podobną strefę nasłonecznienia).
- Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej >18 r.ż. w podziale na grupy wiekowe, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [7].

Kryteria włączenia publikacji zestawiono poniżej.

Tabela 5 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii AK

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci powyżej 18 roku życia z AK.	Badania dla populacji ogółem, ponieważ zapadalność rośnie z wiekiem [24]. Przełożenie wyników dla populacji wyłącznie starszych (takie badania są dostępne) na całą populację wnioskowaną prowadziłoby do przeszacowania populacji docelowej.

Parametr	Kryteria	Komentarz
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich (zbliżona do polskiej szerokość geograficzna).	Związek między nasłonecznieniem a ryzykiem AK jest udowodniony [6].
Czas zbierania danych	Powyżej 2005 roku.	-
Punkty końcowe	Chorobowość (preferowana), zapadalność, śmiertelność.	-
Metodologia badania - populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dane zbierane w populacji ogólnej. Dane zbierane w populacji pacjentów korzystających z porady dermatologa. Dane zbierane w populacji pacjentów z AK. 	<p>Planowane jest dwuetapowe oszacowanie populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> wariant epidemiologiczny, wariant mieszany w celu wykorzystania istniejących danych NFZ (liczba osób korzystających z porady dermatologicznej). <p>Ponieważ do oszacowania populacji docelowej niezbędne są również dane dotyczące np. odsetka pacjentów z <i>multiple</i> AK, włączano również badania przedstawiające charakterystykę populacji z AK w rzeczywistej praktyce.</p>

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (strategię wyszukiwania zamieszczono w załączniku 12.2) odnaleziono kilka badań spełniających kryteria włączenia. Zidentyfikowano również szereg badań dla populacji zawężonych względem wnioskowanego wskazania (populacja powyżej 40 roku życia). Takie dowody nie zostały jednak włączone do analizy, z uwagi na prawdopodobne przeszacowanie populacji (zapadalność AK rośnie wraz z wiekiem), co mogłoby obniżyć wiarygodność niniejszej analizy, a w konsekwencji uniemożliwić wnioskowanie na podstawie takich oszacowań.

Ostatecznie do analizy włączono 3 aktualne badania o wiarygodnej metodyce, przeprowadzone w Niemczech, Danii oraz Austrii, czyli krajach o zbliżonym do Polski nasłonecznieniu. Charakterystykę badań, które będą stanowić podstawę do kalkulacji, wraz z oceną ich wiarygodności zestawiono poniżej.

Tabela 6 Ocena wiarygodności wewnętrznej oraz zewnętrznej badań stanowiących podstawę do oszacowania populacji docelowej

Parametr	Kryteria	Komentarz
Możliwość odniesienia do polskiej populacji – kryterium szerokość geograficzna (54°50' - 49°00' N)		
Niemcy [28]	55°03'N - 47°16'N	Zbliżona szerokość geograficzna
Dania [5]	57°44'N, - 54°33'N	Zbliżona szerokość geograficzna
Austria [4]	49°01'N - 46°22'N	Podobna szerokość geograficzna
Aktualność danych		
Niemcy [28]	2002-2011	Aktualne (zwłaszcza badanie 2 oraz 3)

Parametr	Kryteria	Komentarz
Dania [5]	2012	Aktualne
Austria [4]	2011	Aktualne
Ocena metodyki		
Niemcy [28]	3 równoległe badania: kohorta 90 880 pracowników w wieku 16-70 lat, analiza bazy ubezpieczeniowej z 6,1 milionem osób, oraz analiza bazy dermatologów (SHI) z 9,6 miliona pacjentów.	Badanie wiarygodne, na reprezentatywnej grupie, z podejściem wielomodelowym.
Dania [5]	Wieloośrodkowe, badanie nieinterwencyjne (10 ośrodków), którego celem jest kliniczny opis pacjentów z AK oraz ocena praktyki klinicznej. Badanie to zostało wykorzystane również w analizie ekonomicznej dla leku Solacutan® (dane dotyczące użyteczności).	Badanie wiarygodne, na próbie 312 pacjentów powyżej 18 roku życia z AK.
Austria [4]	Badanie z wykorzystaniem 48 poradni dermatologicznych w Austrii, wybranych losowo z wykorzystaniem randomizacji z 235 ośrodków, w celu uniknięcia błędu selekcji (selection bias). Pacjenci poradni (niekoniecznie leczeni na AK) byli poddawani badaniu na obecność AK.	Możliwość odniesienia wysoka. System ubezpieczeniowy, podobny do Polski: konieczne skierowanie od lekarza 1 kontaktu. Ograniczenie: populacja powyżej 30 roku życia (średnia jednak zbliżona do badań klinicznych: 61 lat (15,7), co biorąc pod uwagę wzrost zapadalności wraz z wiekiem będzie założeniem konserwatywnym.

W tabeli poniżej zamieszczono zidentyfikowane parametry epidemiologiczne, które następnie zostały wykorzystane do oszacowania populacji docelowej.

Tabela 7 Zidentyfikowane parametry epidemiologiczne

Parametr	Kraj	Zakres	Wartość	Źródła danych
Rozpowszechnienie AK (chorobowość)	Niemcy	1,80%-2,66%	2,23%	[28]
Częstość występowania licznych zmian, czyli <i>multiple</i>	Dania	-	38,58%	[5]
Częstość występowania GRADE 1 oraz 2 (typ dominujący u <i>multiple</i>)	Dania	-	85,20%	[5]
Częstość występowania OZN (u <i>multiple</i>)	Dania	-	72,96%	[5]
Rozpowszechnienie AK (chorobowość) w populacji pacjentów korzystających z porady dermatologa	Austria	-	31,00%	[4]
Rozpowszechnienie AK wg grup wiekowych*				
Wiek 18-29	Niemcy	0,00%-0,15%	0,07%	[28]
Wiek 30-39		0,15%-0,15%	0,15%	
Wiek 40-49		0,36%-0,84%	0,60%	
Wiek 50-59		1,14%-3,85%	2,50%	
Wiek 60-69		4,07%-11,40%	7,74%	
Wiek >70		-	7,27%	

* dane szcztane z wykresu za pomocą programu GetData Graph Digitizer®

6.2. Liczebność populacji docelowej

Na podstawie zidentyfikowanych wiarygodnych danych populację docelową oszacowano w dwóch wariantach: epidemiologicznym oraz mieszanym z wykorzystaniem polskich danych NFZ. Dane te uwzględniają czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie ocenianej technologii oraz różne kalkulacje rozpowszechnienia stanu chorobowego, co wg wytycznych AOTMIT jest podejściem preferowanym [2].

Wariant epidemiologiczny



Badania epidemiologiczne (odsetek pacjentów z AK w populacji ogólnej).

Częstość występowania: poszczególnych stopni nasilenia AK (I i II), liczby zmian (*multiple* ≥ 5 zmian), obszaru OZN (*field cancerization*).

Wariant mieszany



Badania epidemiologiczne (odsetek chorych z AK u pacjentów korzystających z porady dermatologa).

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznej w Polsce.

Częstość występowania: poszczególnych stopni nasilenia AK (I i II), liczby zmian (*multiple* ≥ 5 zmian), obszaru OZN (*field cancerization*).

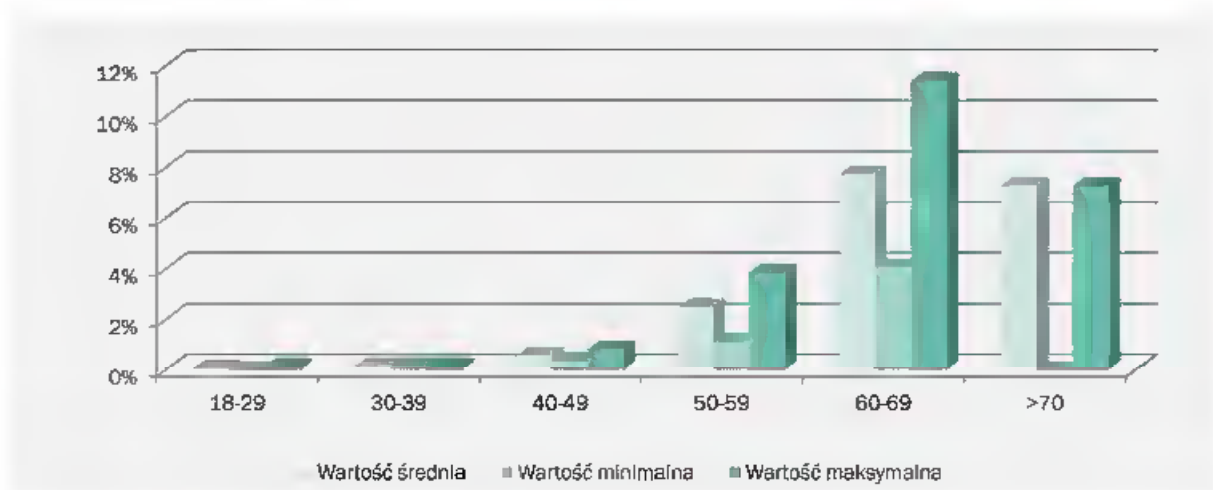
W poniższych podrozdziałach przedstawiono sposób kalkulacji populacji docelowej dla obydwu wariantów. Szczegóły przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja”).

6.2.1. Wariant epidemiologiczny

Rozpowszechnienie stanu chorobowego (AK) oszacowano z wykorzystaniem wielomodelowego badania *Schaefer 2014* [28] przeprowadzonego w Niemczech. W publikacji przedstawiono współczynniki chorobowości, zarówno surowe jak i standaryzowane uzyskane w dwóch badaniach: przeprowadzonym na populacji pracowników oraz bazy *Statutory Health Insurance* (SHI) obejmującej 322 praktyk dermatologicznych (wyniki te zostały przez autorów badania ekstrapolowane na całą populację). Standaryzowany współczynnik chorobowości wyniósł: 2,66% (95% CI: 2,52; 2,79) oraz 1,8 (95% CI: 1,8; 1,81). Średnia chorobowość skalkulowana na podstawie powyższych badań wynosi 2,23%.

Do przeprowadzanych oszacowań w niniejszej analizie wykorzystano jednak dostępne w publikacji *Schaefer 2014* dane dotyczące częstości występowania AK w poszczególnych grupach wiekowych, co jest istotne w kontekście rosnącej zapadalności w starszych grupach wiekowych.

Na poniższym wykresie przedstawiono dane z publikacji Schaefer 2014 [28], które zostały sczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*® oraz średnią wartość skalkulowaną na podstawie danych z publikacji.



Wykres 1 Chorobowość wyliczona na podstawie publikacji Schaefer 2014 [28] w podziale na grupy wiekowe

Zgodnie z ChPL lek *Solacutan*® jest wskazany do stosowania u osób dorosłych (≥ 18 roku życia). Nie ustalono zakresu dawkowania i wskazań do stosowania produktu leczniczego *Solacutan*® u dzieci. [3] Z tego względu kalkulację przeprowadzono na podstawie liczebności populacji Polski ≥ 18 lat.

Tabela 8 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż.

Grupy wiekowa (≥ 18 r.ż.)	2016	2017	2018	Źródła danych
18-29	5 865 895	5 666 252	5 474 715	GUS [7]
30-39	6 334 381	6 292 998	6 236 761	
40-49	5 202 262	5 339 826	5 478 435	
50-59	5 088 371	4 927 232	4 783 044	
60-69	5 030 272	5 136 765	5 205 048	
>70	4 014 274	4 152 153	4 312 342	
Łącznie	31 535 455	31 515 226	31 490 345	

Następnie przy wykorzystaniu danych GUS dotyczących liczebności populacji polskiej w podziale na poszczególne grupy wiekowe [7] wyliczono chorobowość AK (średnią, minimalną oraz maksymalną) dla poszczególnych przedziałów wiekowych.

Tabela 9 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż. z AK w podziale na grupy wiekowe

Grupy wiekowe (≥ 18 r.ż.)	2016	2017	2018	Źródła danych
18-29	4 253	4 108	3 969	Schaefer 2014 [28]
30-39	9 502	9 439	9 355	
40-49	31 214	32 039	32 871	
50-59	126 955	122 934	119 337	
60-69	389 092	397 329	402 610	
>70	291 704	301 723	313 364	
łącznie	852 718	867 573	881 506	

Badanie Erlendsson 2016 [5] zostało wykorzystane do dalszych oszacowań: częstość występowania AK w nasileniu 1 oraz 2, licznych zmian (powyżej 5 zmian, *multiple*) oraz OZN (*field cancerization*). Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki kalkulacji populacji docelowej tj. 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.

Tabela 10 Kalkulacja populacji docelowej – wariant epidemiologiczny

Parametr – dane wejściowe	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych
Częstość występowania licznych zmian, czyli <i>multiple</i> (≥ 5 zmian)	38,58%	-	-	Erlendsson 2016 [5]
Częstość występowania nasilenia AK 1 oraz 2 (typ dominujący u <i>multiple</i>)	85,20%	-	-	Erlendsson 2016 [5]
Częstość występowania OZN (u <i>multiple</i>)	72,96%	-	-	Erlendsson 2016 [5]
Liczba osób powyżej 18 r.ż. z AK (<i>multiple</i> z nasileniem AK 1 oraz 2 z OZN) w Polsce				
Rok	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych
2016	204 521	139 752	269 290	Kalkulacja*
2017	208 084	142 858	273 310	
2018	211 426	146 021	276 830	

* szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Solacutan.xlsx, arkusz „Populacja”)

6.2.1. Wariant mieszany

Podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Dlatego też populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny została oszacowana w oparciu o rzeczywistą liczbę osób korzystającą z poradni dermatologicznej.

Rogowacenie słoneczne jest jednostką chorobową, która najczęściej jest diagnozowana oraz leczona przez lekarzy dermatologów. Wyniki niemieckiego badania *Schaefer 2014* [28] wskazują, iż rogowacenie słoneczne stanowi 8,3% wszystkich diagnoz stawianych przez dermatologów. A zatem można stwierdzić, że oszacowania bazujące na liczbie osób korzystających z poradni dermatologicznej odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów, która korzystać będzie z leku *Solacutan®* po wprowadzeniu go do refundacji.

Do kalkulacji posłużono się danymi NFZ dotyczącymi liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej (osoby dorosłe) w latach 2015-2016. Prognozę liczby osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce przeprowadzono na podstawie danych zaczerpniętych z uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ: Uchwała Nr 23/2016/III, Uchwała Nr 13/2015/III, Uchwała Nr 7/2016/III [31, 32, 33].

Tabela 11 Liczba osób korzystających w latach 2015-2016 z poradni dermatologicznej [31, 32, 33]

Rok	Poradnie dermatologiczne (dane NFZ)				
	Kod	Nazwa	Liczba porad	Kod	Liczba osób
1 półrocze 2015	1200	Poradnia dermatologiczna	2 972 295	4.4	1 537 017
	1200	Poradnia dermatologiczna	1 176	8.4	734
	Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 1 półroczu 2015 roku				
1 i 2 półrocze 2015	1200	Poradnia dermatologiczna	5 556 008	4.4	2 433 679
	1200	Poradnia dermatologiczna	2 825	8.4	1486
	Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 1 i 2 półroczu 2015 roku				
Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 2 półroczu 2015 roku					897 414
1 półrocze 2016	1200	Poradnia dermatologiczna	3 071 311	4.4	1 728 805
	1200	Poradnia dermatologiczna	3 654	8.4	2 045
	Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w 1 półroczu 2016 roku				

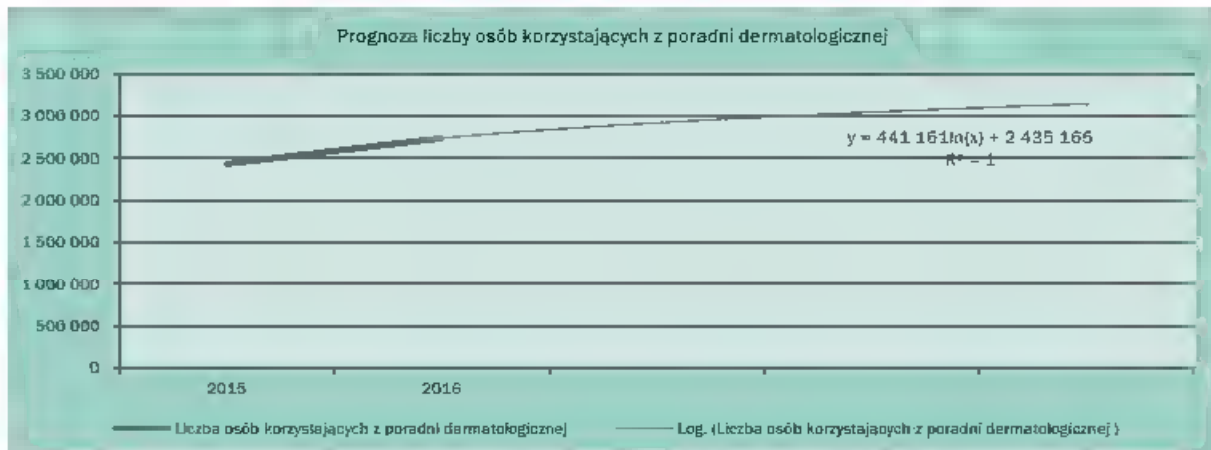
Ponieważ aktualnie nie są dostępne dane dla całego roku 2016 (stan na dzień 23 listopada 2016 r.) na podstawie powyższych danych dla okresów półrocznych skalkulowano prognozowaną liczbę osób korzystających z poradni dermatologicznej w drugim półroczu 2016 roku. Dane dla pełnych lat 2015-2016 zostaną wykorzystane do prognozy na kolejne lata.

Tabela 12 Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w latach 2015-2016 - zestawienie

Parametr	2015	2016	Źródła danych
1 półrocze	1 537 751	1 730 860	[32, 31, 33]
2 półrocze	897 414	1 010 104*	
Cały rok	2 435 165	2 740 954	

* założono, że w drugim półroczu 2016 roku liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej będzie proporcjonalna w stosunku do 2 półrocza 2015 roku, szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja”)

Następnie na podstawie powyższych danych przeprowadzono prognozę liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej w kolejnych latach (2017-2018) w oparciu o odpowiednią linię trendu. Odrzucono mało realne prognozy zakładające znaczący wzrost lub spadek liczebności osób korzystających z poradni dermatologicznej. Jako krzywą prognostyczną wybrano logarymiczną linię trendu, która zapewnia zachowanie stabilności liczby osób w sytuacji cechującej niepewności odnośnie długofalowych szacowań (wykładniczą linię trendu wybrano natomiast do kalkulacji scenariusza maksymalnego populacji).



Wykres 2 Prognoza liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej

Historyczne dane NFZ wskazują na wzrost liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych w latach 2015-2016, a tym samym wzrost liczby osób ze schorzeniami dermatologicznymi.

Tabela 13 Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce

Parametr	Liczba osób - historyczne dane NFZ [32, 31, 33]		Prognoza liczby osób na kolejne lata		
	2015	2016	2016	2017	2018
Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych	2 435 165	2 740 954	2 740 954	2 919 830	3 046 744

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie *Eder 2014* [4], w którym podana została częstość występowania AK, u pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych. Odsetek ten wyniósł 31% i został wykorzystany do dalszych kalkulacji.

Opierając się na danych z badania *Erlendsson 2016* [5] (częstość występowania AK w nasileniu 1 oraz 2, licznych zmian (powyżej 5 zmian, *multiple*) oraz OZN), analogicznie jak w przypadku wariantu epidemiologicznego skalkulowano wielkość populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Kalkulacja populacji docelowej – wariant mieszany

Parametr – dane wejściowe	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych	
Rozpowszechnienie AK (chorobowość) w populacji pacjentów korzystających z porady dermatologa	31,00%	-	-	<i>Eder 2014</i> [4]	
Częstość występowania licznych zmian, czyli <i>multiple</i> (≥ 5 zmian)	38,58%	-	-	<i>Erlendsson 2016</i> [5]	
Częstość występowania nasilenia AK 1 oraz 2 (typ dominujący u <i>multiple</i>)	85,20%	-	-	<i>Erlendsson 2016</i> [5]	
Częstość występowania OZN (u <i>multiple</i>)	72,96%	-	-	<i>Erlendsson 2016</i> [5]	
Liczba osób powyżej 18 r. ż. z AK (<i>multiple</i> z nasileniem AK 1 oraz 2 z OZN) w Polsce					
Parametr	Rok	Średnia	Minimalna	Maksymalna	Źródła danych
Liczba osób powyżej 18 r. ż. z AK (<i>multiple</i> z nasileniem 1 oraz 2 oraz OZN) w Polsce	2016	██████	██████	██████	Kalkulacja [^]
	2017	██████	██████	██████	
	2018	██████	██████	██████	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja”)

6.2.1. Wybór wariantu

Dostępne dane epidemiologiczne oraz NFZ umożliwiły oszacowanie populacji docelowej w dwóch wariantach: epidemiologicznym oraz mieszanym (tj. epidemiologicznym z wykorzystaniem danych NFZ). Ponieważ celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest przedstawienie oszacowań jak najbardziej wiarygodnych i precyzyjnych, zdecydowano się na wykorzystanie, jako wariantu podstawowego w analizie BIA, oszacowań z wykorzystaniem danych NFZ dotyczących częstości korzystania z poradni dermatologicznych. Należy zwrócić uwagę, że liczebności (wartości średnie) uzyskane w obydwu wariantach są bardzo zbliżone, co jest mocnym argumentem za wiarygodnością przeprowadzonych kalkulacji. Do scenariusza minimalnego i maksymalnego wybrano natomiast oszacowania uzyskane dla wariantu epidemiologicznego (rozrzut wyniku z chorobowości, natomiast w przypadku wariantu mieszanego rozrzut wyniku z prognoz na podstawie linii trendu dla liczby osób korzystających z porady u dermatologa).

Tabela 15 Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2016	██████	██████	██████
2017	██████	██████	██████
2018	██████	██████	██████

6.3. Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

Populacja docelowa obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Liczebność populacji docelowej obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z populacją docelową zgodną z ChPL produktu *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel) [3] tj. miejscowe leczenie rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy.

Oszacowanie populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana przedstawiono w tabeli poniżej (szczegółowe kalkulacje zamieszczono w pliku *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja”).

Tabela 16 Liczebność populacji, u których wnioskowana technologia może być stosowana (pacjenci z AK z nasileniem 1 oraz 2)

Rok	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych
2016	686 438	469 052	903 824	[7, 28]
2017	698 396	479 476	917 316	
2018	709 612	490 095	929 130	

Populacja docelowa wskazana we wniosku

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym 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.

Tabela 17 Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku – populacja docelowa w analizie podstawowej

Rok	średnia	minimalna	maksymalna	Źródła danych
2016	██████	██████	██████	[4, 5, 31, 32, 33]
2017	██████	██████	██████	
2018	██████	██████	██████	

Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W informatorze o lekach [8] dostępnych w Polsce na stronie Ministerstwa Zdrowia poszukiwano produktów zawierających diklofenak 30 mg/g. Zidentyfikowano 4 produkty oraz ich kody EAN, które następnie wykorzystano do analizy danych NFZ dotyczących wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (dane za styczeń-sierpień 2016) [10]. Żaden z produktów nie był finansowany w analizowanym okresie. Z informacji uzyskanych od Zleceniodawcy (firmy Sun-Farm Sp. z o.o.) na podstawie analizy danych IMS Health Poland nie odnotowano sprzedaży diklofenaku 30 mg/g w ostatnim czasie. A zatem populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 osób.

Tabela 18 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	2016	2017	2018
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją skalkulowano w oparciu o prognozowane udziały w rynku w scenariuszu „nowym” (rozdział 6.4).

Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja_docelowa”). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 6.4.

Tabela 19 Liczebność populacji docelowej, której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Parametr	2017	2018
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	■	■

6.4. Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach

Do oszacowania udziałów w rynku analizowanych technologii medycznych (diklofenak sodu, BSC, brak leczenia) stosowanych 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, wykorzystano odsetek chorych z AK nieświadomych choroby, czyli chorych aktualnie nieleczonych (Naldi 2006 [12]), opinie ekspertów medycznych [15] oraz informację przekazane przez firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.*

Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny (na etapie prac nad analizą wpływu na budżet nie były znane autorom przesłanki pozwalające przypuszczać, że rynek ulegnie znaczącym zmianom).

Scenariusz „istniejący”

Wg opinii ekspertów medycznych diklofenak sodu nie jest obecnie stosowany w praktyce 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 [15]. Potwierdzają to dane NFZ [10] oraz informację przekazane przez firmę Sun-Farm Sp. z o.o. wg, których obecnie diklofenak sodu w postaci żelu (3%) nie jest stosowany.

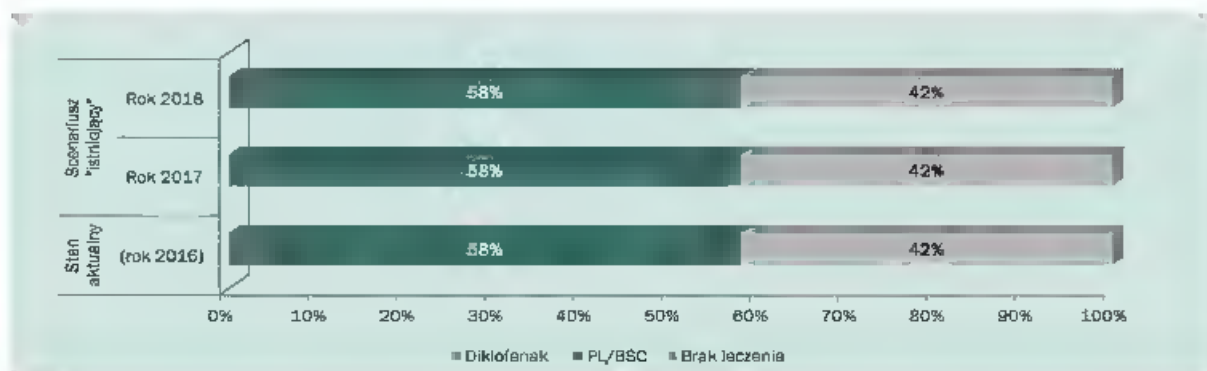
Leczenie wnioskowanej populacji pacjentów obecnie ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym (opinia ekspertów medycznych). Pacjentom przepisuje się maści recepturowe (maści robione sporządzone w aptece na podstawie recepty lekarskiej), w których składzie znajduje się m.in. kwas salicylowy oraz mocznik [15]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia) [15]. Ponadto zgodnie z opinią ekspertów medycznych duża część chorych z AK jest nieświadoma swojej choroby, a diagnoza następuje najczęściej w przypadku wizyty chorego u dermatologa, często z innym problemem zdrowotnym [15]. A zatem część chorych z AK nie jest w ogóle leczona. Odnalezioną informację zidentyfikowaną na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania danych epidemiologicznych (*Naldi 2006* [12]) wskazują, że ok. 42% chorych z AK jest nieświadomych swojej choroby. Nie odnaleziono innych informacji dotyczących świadomości swojej choroby, z tego względu do kalkulacji udziałów analizowanych interwencji wykorzystano dane z badania *Naldi 2006* [12] dla grupy nieleczonej. Przyjęto, że pozostali pacjenci będą leczeni PL/BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku uwzględnionych technologii medycznych stosowanych 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 dla scenariusza „istniejącego”.

Tabela 20 Udział w rynku analizowanych interwencji – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Interwencja	Stan aktualny	Scenariusz "istniejący"	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018
DIK	0%	0%	0%
BSC/placebo	58%	58%	58%
Brak leczenia	42%	42%	42%
Łącznie	100%	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych produktów w populacji docelowej pacjentów przedstawiono poniżej.



Wykres 3 Udziały w rynku uwzględnionych terapii – stan aktualny, scenariusz „istniejący” (lata 2016-2018)

Scenariusz „nowy”

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych [15] objęcie leku *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel) refundacją w ramach WLR spowoduje znaczące zmiany w praktyce klinicznej tzn. pacjenci z AK nie mający aktualnie żadnej finansowanej technologii w leczeniu wielu ognisk AK wraz z OZN otrzymają dostęp do refundowanej terapii miejscowej. W przypadku finansowania diklofenaku sodu będzie on odbierał udziały PL/BSC, czyli maściom recepturowym nieleczącym zmian, a jedynie poprawiającym wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia), które są finansowane z budżetu płatnika publicznego [34].

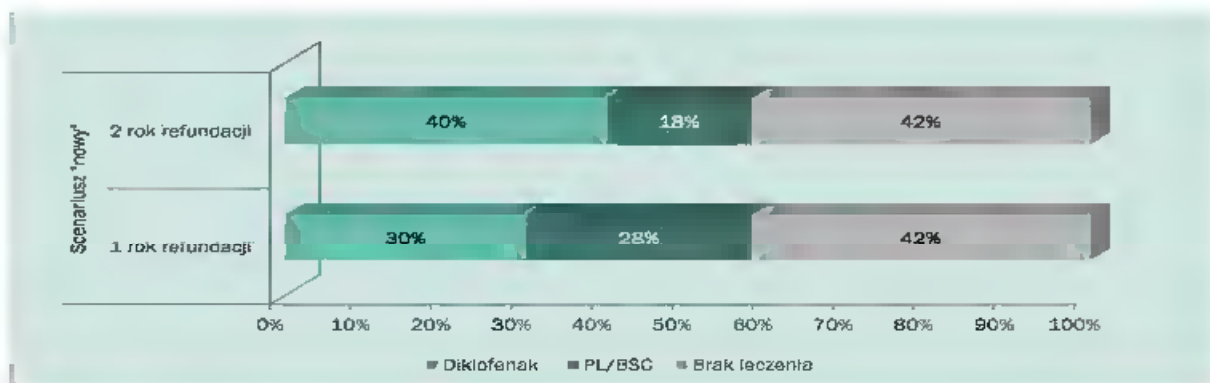
W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku uwzględnionych technologii medycznych stosowanych miejscowym leczeniu wielu (≥ 5 zmian) ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia (w skali Olsena) występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z OZN na podstawie opinii dwóch ekspertów medycznych (skalkulowano średni udział DIK oraz pozostałych interwencji [15]) mających doświadczenie w leczeniu chorych z AK. W przypadku pacjentów nieświadomych swojej choroby założono, że ich udział w rynku nie ulegnie zmianie w stosunku do scenariusza „istniejącego” (pozostanie na poziomie 42%). Przyjęcie takie podyktowane zostało ustawowym zakazem reklamowania produktów dostępnych z przepisu lekarza na receptę [34] (refundacja DIK nie wpłynie na zwiększenie świadomości chorych z AK).

Tabela 21 Udział w rynku analizowanych interwencji – scenariusz „nowy”

Analizowane produkty	Scenariusz „nowy”	
	1 rok refundacji	2 rok refundacji
DIK	30%	40%
BSC/placebo	28%	18%
Brak leczenia	42%	42%

Analizowane produkty	Scenariusz „nowy”	
	1 rok refundacji	2 rok refundacji
łącznie	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych produktów w populacji docelowej pacjentów przedstawiono poniżej.



Wykres 4 Udziały w rynku uwzględnionych terapii – scenariusz „nowy”

U części pacjentów może nastąpić nawrót choroby i wznowienie stosowania terapii. W celu uwzględnienia tego faktu w analizie wykorzystano dane na podstawie, których przeprowadzono modelowanie w analizie ekonomicznej [17]. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie rozumiane, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych, 100% czystość skóry – brak zmian AK po okresie *follow-up* (60-90 dni + 30 dni) zostały zaczerpnięte z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej: *Wolf 2001* [37], *Rivers 2002* [23] oraz *Stockfleth 2011* [29] (przeprowadzono metaanalizę proporcji dla tych badań). 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 12.3.

Tabela 22 Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie

Parametr	DIK [95% CI]*	PL/BSC [95% CI]*	Źródła danych
Odpowiedź na leczenie (CLNS=0)	0,35 [0,30; 0,41]	0,15 [0,10; 0,20]	metaanaliza proporcji na podstawie badań <i>Wolf 2001</i> [37], <i>Rivers 2002</i> [23] i <i>Stockfleth 2011</i> [29] (szczegóły zamieszczono w załączniku 12.3)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); *CI skalkulowany przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*[®] (wersja 2.8.0)

Roczne prawdopodobieństwo nawrotu dla DIK oraz PL/BSC zaczerpnięto z publikacji *Stockfleth 2012* [30] (analogicznie jak w analizie ekonomicznej [30]).

Identycznie jak w analizie ekonomicznej założono, że pacjenci, u których wystąpił nawrót są leczeni tym samym produktem, na który uzyskali wcześniejszą poprawę tj. odpowiednio DIK lub PL/BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wykorzystane do dalszych kalkulacji (zgodne z założeniami analizy ekonomicznej [17]).

Tabela 23 Pomocnicze dane dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz odsetka wystąpienia nawrotu

Parametr	DIK	PL/BSC	Źródła danych
Odpowiedź na leczenie (100% czystość skóry, CLNS=0)	35,0%	14,5%	metaanaliza proporcji na podstawie badań: <i>Wolf 2001</i> [37], <i>Rivers 2002</i> [23] oraz <i>Stockfleth 2011</i> [29]
Braak odpowiedzi	65,0%	85,5%	kalkulacja własna (zdarzenie przeciwne)
Nawrót	19,0%	20,2%	<i>Stockfleth 2012</i> [30]
Braak nawrotu	81,0%	79,8%	kalkulacja własna (zdarzenie przeciwne)

Na podstawie powyższych danych skalkulowano liczby pacjentów w porównywanych scenariuszach (szczegóły zamieszczono w kalkulatorze, plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*, arkusz „Populacja_docelowa”).

6.5. Koszty i zużyte zasoby

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z miejscowym leczeniem wielu (≥ 5 zmian) ognisk rógowacenia 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), z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (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 24 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 różniąc się dla porównywanych interwencji, 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* [37], *Rivers 2002* [23] oraz *Stockfleth 2011* [29]). Natomiast koszty utraconej produktywności w analizach farmakoekonomicznych szacuje się do osiągnięcia przez pacjentów wieku emerytalnego.

Ponieważ w analizie wpływu na system ochrony zdrowia wydatki budżetu powinny być oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom przez płatnika publicznego czy pacjenta zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] w analizie wykorzystano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów (współczynnik *compliance* na poziomie 100%).

6.5.1. Koszty diklofenaku sodu

Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Wg ekspertów medycznych diklofenak sodu nie jest obecnie stosowany 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) [15]. Potwierdzają to dane NFZ [10] oraz informację przekazane przez firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.* wg, których obecnie diklofenak sodu w postaci żelu (3%) nie jest stosowany.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” rozważono sytuację, w której diklofenak sodu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g) znajdzie się na wykazie leków refundowanych. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Solacutan*[®] będzie finansowany w ramach wykazu leków wydawanych 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)”; prawdopodobna data wejścia decyzji refundacyjnej to lipiec 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 [19] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [34].

Tabela 24 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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(firma Zlecająca, 19, 34)

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 5.6)).

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Solacutan*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [34].

Tabela 25 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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 52)

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. [3]

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (g) leku zamieszczono w rozdziale 6.5.5.

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

Tabela 26 Koszty jednostkowe diklofenaku w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]			Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	
Koszt jednostkowy diklofenaku [PLN/g]				[19, 34]

6.5.2. 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) [15]. 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 [34] lek recepturowy to lek sporządzony w aptece na podstawie recepty lekarskiej. W tabeli poniżej przedstawiono skład maści, jaki przepisują dermatolodzy (opinia dwóch ekspertów medycznych [15]).

Tabela 27 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [15]

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 [27]). 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 [26].

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 12.5, Tabela 54). W tabeli poniżej przedstawiono skalkulowany średni koszt maści recepturowej w zależności od przyjętej perspektywy.

Tabela 28 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 12.5, Tabela 54

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (g) leku zamieszczono w rozdziale 6.5.5.

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

Tabela 29 Koszty jednostkowe maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]			Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta	
Koszt jednostkowy maści recepturowej [PLN/g]	-0,63 (0,6331)	-0,73 (0,7331)	-0,10 (0,1000)	załącznik 12.5, Tabela 54

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. [10] 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.

6.5.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W głównych badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej (*Wolf 2001 [37]*, *Rivers 2002 [23]*, *Stockfleth 2011 [29]*) 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 [37]*, *Rivers 2002 [23]*, *Stockfleth 2011 [29]*) 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%) [29].

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 [15]). 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.

6.5.4. 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 [36]. 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 [15].

Tabela 30 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	[9, 15, 38, 39, 41]
	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” [9]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

6.5.5. Zużycie zasobów

Liczba zużytych g leku

W publikacjach do badań klinicznych *Wolf 2001* [37], *Rivers 2002* [23] oraz *Stockfleth 2011* [29] włączonych do analizy efektywności klinicznej [16] nie podano informacji dotyczącej zużycia w gramach diklofenaku oraz PL/BSC. W wyniku systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [16] 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 [21]).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średniej długości leczenia oraz średniej liczby g wykorzystanych w tym okresie zaczerpnięte z dokumentu FDA [21]. Na tej podstawie skalkulowano średnie dzienne zużycie g na jednego pacjenta.

Tabela 31 Średni czas leczenia oraz średnia liczba g wykorzystanych w tym okresie [21]

Badanie [źródła danych]	Interwencja	Długość leczenia [dni]	Średnia liczba g na cykl leczenia
<i>Wolf 2001</i> [21, 37]	DIK	74,7	106,9
	PL/BSC	79,5	127,7
<i>Rivers 2002</i> [21, 23]	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, średnia długość leczenia diklofenakiem oraz PL/BSC wynosi 68 dni.

Tabela 32 Zużycie poszczególnych leków

Parametr	Wartość	Źródła danych
Zużycie leku na dzień [g]	1,64	[21, 23, 37]
Średnia długość leczenia	68 dni	[21, 23, 37]
Zużycie leku na cykl leczenia [g]	111,90	kalkulacja

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”). [15]

W ramach świadczenia W12 wykonuje się badanie dermatoskopowe oznaczone kodem 99.9953 [15, 40].

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 [14]. 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 rogowaceniem słonecznym.

Tabela 33 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)	[15]
PL/BSC	2 wizyty w ciągu roku (W12)	[14, 15]

6.5.6. Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach

Zestawienie kosztów jednostkowych związanych 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 OZN, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przedstawiono poniżej. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ, wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Tabela 34 Zestawienie kosztów jednostkowych w porównywanych scenariuszach*

Element kosztów	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Koszty diklofenaku sodu/opak. [PLN]	■	■	■
Koszty PL/BSC za opak. [PLN]	63,31	73,31	10,00
Koszty wizyty ambulatoryjnej W11 [PLN]	31,47	31,47	0,00
Koszty wizyty ambulatoryjnej W12 [PLN]	62,93	62,93	0,00

* koszty takie same dla stanu aktualnego

Zużycie zasobów przypadające na jednego pacjenta dla porównywanych scenariuszy obejmujące wielkość dawki wraz z liczbą wykorzystanych opakowań oraz liczbą wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 35 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" - wielkość dawki, długość leczenia, liczba zużytych opakowań

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
Diklofenak sodu	26	1,6	68	111,9	5
PL/BSC	100	1,6	68	111,9	2

Tabela 36 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" - liczba wizyt ambulatoryjnych

Parametr	Liczba wizyt ambulatoryjnych na pacjenta na rok	
	DIK	PL/BSC
Wizyta W11	1	0
Wizyta W12	2	2

W tabelach poniżej zestawiono koszty przypadające na pacjenta z perspektywy NFZ, wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Tabela 37 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – perspektywa NFZ*

Parametr	Koszty DIK [PLN]	Koszty PL/BSC [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych w grupie DIK [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych w grupie PL/BSC [PLN]
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	■	126,61	157,33	125,86
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	■	126,61	157,33	125,86
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	■	126,61	157,33	0,00

* koszty takie same dla stanu aktualnego

Tabela 38 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)*

Parametr	Koszty DIK [PLN]	Koszty PL/BSC [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych w grupie DIK [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych w grupie PL/BSC [PLN]
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	■	146,61	157,33	125,86
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	■	146,61	157,33	125,86
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	■	146,61	157,33	0,00

* koszty takie same dla stanu aktualnego

Tabela 39 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – perspektywa pacjenta*

Parametr	Koszty DIK [PLN]	Koszty PL/BSC [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych w grupie DIK [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych w grupie PL/BSC [PLN]
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	■	20,00	0,00	0,00
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	■	20,00	0,00	0,00
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	■	20,00	0,00	0,00

* koszty takie same dla stanu aktualnego

7. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

7.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem diklofenaku sodu (leku Solacutan®, 30 mg/g, żel, 26 g) oraz PL/BSC (maści recepturowe) 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 posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2016), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej.

Tabela 40 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Stan aktualny, rok 2016	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Diklofenak sodu					
Pacjent, który odpowiedział na leczenie					
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie					
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby					
PL/BSC					
Pacjent, który odpowiedział na leczenie					
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie					
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby					
Brak leczenia					
Pacjent nieleczony					
ŁĄCZNIE					

7.2. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia), z perspektywy wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy świadczeniobiorcy (budżet pacjenta). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2016). Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych.

7.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

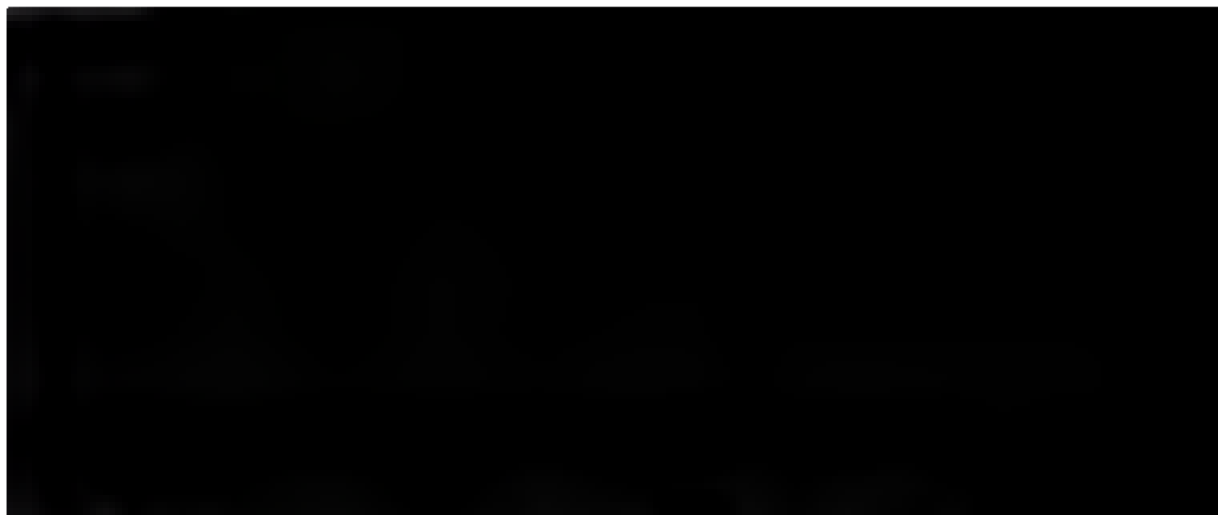
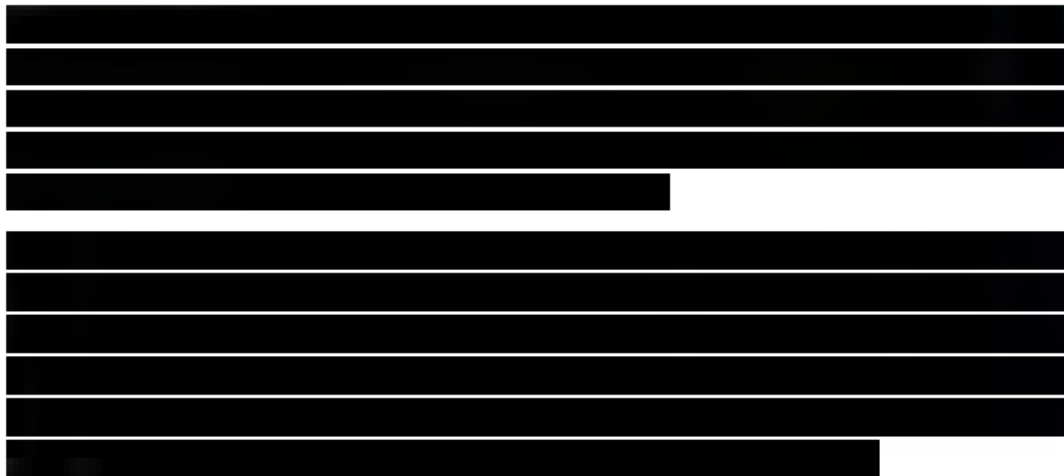
Tabela 4.1 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – analiza podstawowa

Parametr	Stan-aktualny	Scenariusz „istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki(+) / oszczędności (-) inkrementalne (PLN).	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Perspektywa NFZ							
Koszty diklofenaku sodu*	■	■	■	■	■	■	■
Koszty PI/BSC	15 404 788	16 410 109	17 123 396	7 922 122	5 314 157	-8 487 988	-11 809 238
Koszty wizyt ambulatoryjnych	14 876 883	15 847 753	16 536 596	18 579 735	20 337 570	2 731 982	3 800 975
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)							
Koszty diklofenaku sodu*	■	■	■	■	■	■	■
Koszty PI/BSC	17 838 186	19 002 312	19 828 271	9 173 530	6 153 601	-9 828 782	-13 674 670
Koszty wizyt ambulatoryjnych	14 876 883	15 847 753	16 536 596	18 579 735	20 337 570	2 731 982	3 800 975
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji
Koszty diklofenaku sodu*	0	0	0	0	0	0	0
Koszty PL/BSC	2 433 398	2 592 202	2 704 876	1 251 408	839 444	-1 340 794	-1 865 431
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	0	0	0	0	0	0	0

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Perspektywa NFZ



Wykres 5 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – analiza podstawowa

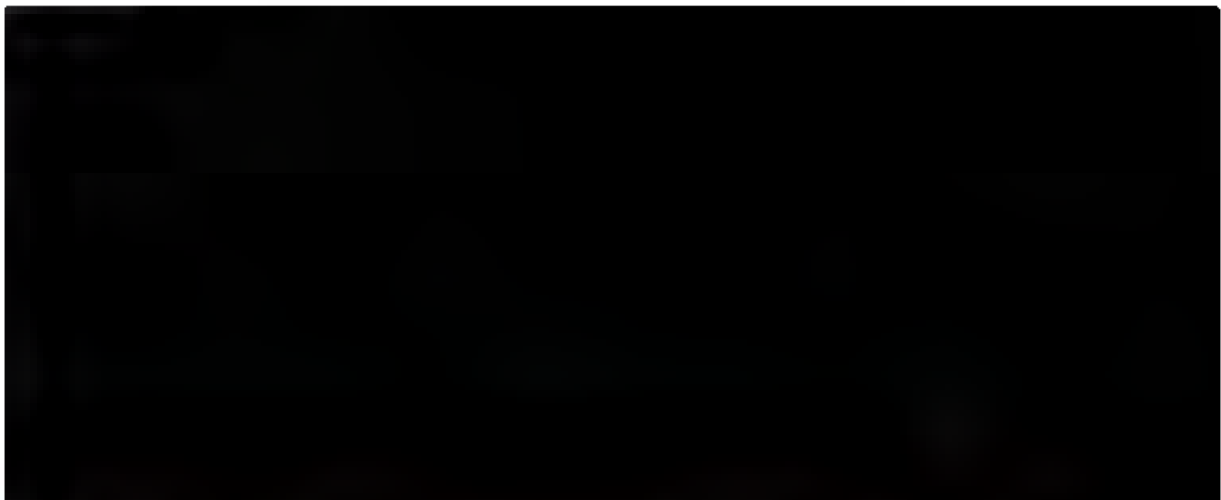
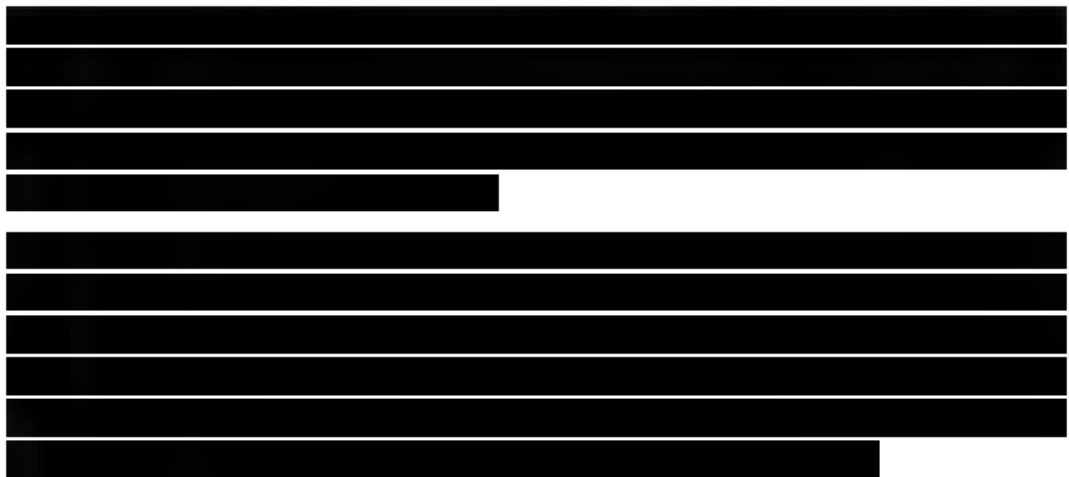
Perspektywa wspólna





Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej – analiza podstawowa

Perspektywa pacjenta



Wykres 7 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta – analiza podstawowa

7.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

7.3.1. Założenia

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą korzystali z leczenia miejscowego AK. Minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 (Tabela 15).

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem diklofenaku sodu (leku Solacutan®, 30 mg/g, żel, 26 g) oraz PL/BSC u chorych powyżej 18 roku życia 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 posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2016), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego” wykorzystaną do kalkulacji analizy scenariuszy skrajnych, przedstawiono poniżej.

Tabela 42 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2016	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Diklofenak sodu					
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	■	■	■	■	■
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	■	■	■	■	■
PL/BSC					

Parametr	Stan aktualny, rok 2016	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	█	█	█	█	█
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	█	█	█	█	█
Brak leczenia					
Pacjent nieleczony	█	█	█	█	█
ŁĄCZNIE	█	█	█	█	█

Tabela 43 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2016	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Diklofenak sodu					
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	█	█	█	█	█
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	█	█	█	█	█
PL/BSC					
Pacjent, który odpowiedział na leczenie	█	█	█	█	█
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	█	█	█	█	█
Brak leczenia					
Pacjent nieleczony	█	█	█	█	█
ŁĄCZNIE	█	█	█	█	█

7.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - analiza podstawowa

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 44 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych dla analizy podstawowej – scenariusz minimalny

Parametr	Stan-aktualny	Scenariusz „istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Perspektywa NFZ							
Koszty diklofenaku sodu*	■	■	■	■	■	■	■
Koszty PI/BSC	10 563 728	10 798 502	11 037 641	5 213 070	3 425 475	-5 585 432	-7 612 166
Koszty wizyt ambulatoryjnych	10 201 721	10 428 449	10 659 393	12 226 202	13 109 480	1 797 752	2 450 086
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)							
Koszty diklofenaku sodu*	■	■	■	■	■	■	■
Koszty PI/BSC	12 232 414	12 504 274	12 781 188	6 036 546	3 966 576	-6 467 728	-8 814 613
Koszty wizyt ambulatoryjnych	10 201 721	10 428 449	10 659 393	12 226 202	13 109 480	1 797 752	2 450 086
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa pacjenta							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji
Koszty diklofenaku sodu *	■	■	■	■	■	■	■
Koszty PL/BSC	1 668 686	1 705 772	1 743 547	823 476	541 101	-882 296	-1 202 446
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0
Calkowite wydatki ¹	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego” [%]	■	■	■	■	■	■	■

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Tabela 45 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych dla analizy podstawowej – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji
Perspektywa NFZ							
Koszty diklofenaku sodu *	■	■	■	■	■	■	■
Koszty PL/BSC	20 355 438	20 659 284	20 925 351	9 973 448	6 494 074	-10 685 837	-14 431 276
Koszty wizyt ambulatoryjnych	19 657 879	19 951 313	20 208 262	23 390 705	24 853 177	3 439 392	4 644 916
Calkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” (PLN)				Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
		Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1 rok refundacji	2 rok refundacji	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	█	█	█	█	█	█	█	█	
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)									
Koszty diklofenaku sodu *	█	█	█	█	█	█	█	█	
Koszty PL/BSC	23 570 859	23 922 702	24 230 797	11 548 891	7 519 903	-12 373 812	-16 710 895		
Koszty wizyt ambulatoryjnych	19 657 879	19 951 313	20 208 262	23 390 705	24 853 177	3 439 392	4 644 916		
Całkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	█	█	█	█	█	█	█		
Perspektywa pacjenta									
Koszty diklofenaku sodu *	█	█	█	█	█	█	█		
Koszty PL/BSC	3 215 421	3 263 418	3 305 447	1 575 443	1 025 328	-1 687 975	-2 279 618		
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0		
Całkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█		
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	█	█	█	█	█	█	█		

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Scenariusz minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz maksymalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.4. Analiza wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

7.4.1. Założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

W ramach dodatkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy podstawowej:

- minimalne i maksymalne dawkowanie (na podstawie ChPL dla produktu *Solacutan*[®] [3]);
- minimalny i maksymalny koszt maści recepturowej na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (szczegóły Tabela 54);
- czas leczenia 60 oraz 90 dni (na podstawie ChPL dla produktu *Solacutan*[®] [3]);
- minimalna oraz maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC (na podstawie analizy danych NFZ oraz opinii ekspertów medycznych [14, 15]);
- dolna i górna granica przedziału ufności dla prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczonego za pomocą punktu końcowego CLNS=0, czyli całkowitej czystości skóry na podstawie metaanalizy proporcji (szczegóły Tabela 22);
- minimalny i maksymalny udział DIK na podstawie opinii ekspertów medycznych [15];
- cena progowa DIK wyznaczona na podstawie analizy ekonomicznej [17].

W tabeli poniżej przedstawiono opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z odpowiednim komentarzem.

Tabela 46 Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
AW1: Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)	Scenariusz prawdopodobny	Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm (tj. 25 cm ²) nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu). Prawdopodobnym wydaje się, aby 5 zmian chorobowych AK znajdowało się na powierzchni 25 cm ² .
AW2: Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)	Scenariusz mało prawdopodobny	Zużycie leku 8 g dziennie przez 68 dni powoduje, że chorzy powinni wykupić 22 opakowania leku Solacutan [®] . Koszt za opakowanie z perspektywy pacjenta wynosi [REDAKTOWANE]. Łączny koszt leczenia dla chorego, przy założeniu maksymalnego dawkowania wynosiłby ok. [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę wiek chorych (pacjenci w wieku emerytalnym) mało prawdopodobne wydaje się, aby wydali taką kwotę na leczenie.
AW3: Minimalny koszt maści recepturowej	Scenariusz mało prawdopodobny	Niski koszt maści recepturowej został podany tylko w jednej aptece biorącej udział w ankiecie (1 na 15 aptek, szczegóły: Tabela 54).
AW4: Maksymalny koszt maści recepturowej	Scenariusz prawdopodobny	W 5 na 15 aptek biorących udział w ankiecie podane ceny maści są zbliżone do maksymalnej ceny za opakowanie maści recepturowej.
AW5: Czas leczenia 60 dni	Scenariusz prawdopodobny	Minimalny czas leczenia podany w ChPL produktu Solacutan [®] [3].
AW6: Czas leczenia 90 dni	Scenariusz prawdopodobny	Maksymalny czas leczenia podany w ChPL produktu Solacutan [®] [3].
AW7: Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC.	Scenariusz prawdopodobny	Analiza NFZ wskazuje, że w skali całego kraju ponad 79,6% pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych wymagało w ciągu roku jednej lub maksymalnie dwóch porad [14].
AW8: Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC.	Scenariusz mało prawdopodobny	Analiza NFZ wskazuje, że w skali całego kraju ponad 79,6% pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych wymagało w ciągu roku jednej lub maksymalnie dwóch porad [14].
AW9: Min. p. odpowiedzi na leczenie.	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych, u których może wystąpić nawrót choroby. Odpowiedź na leczenie jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW10: Max. p. odpowiedzi na leczenie	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych, u których może wystąpić nawrót choroby. Odpowiedź na leczenie jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW11: Minimalny udział ocenianych interwencji	Scenariusz prawdopodobny	Trudno jest przewidzieć, jaki będzie rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku refundacji leku Solacutan [®] .
AW12: Maksymalny udział ocenianych interwencji	Scenariusz prawdopodobny	Trudno jest przewidzieć, jaki będzie rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku refundacji leku Solacutan [®] .

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
AW13: Cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej	Scenariusz mało prawdopodobny	Cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej [17] z perspektywy NFZ jest wyższa niż proponowana przez firmę Sun-Farm Sp. z o.o. cena zbytu netto w analizie podstawowej.

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

Tabela 47 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	
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 [21] (szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 6.5.5). / Dawkowanie na podstawie ChPL dla produktu Solacutan® [3].
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 54).
Czas leczenia	<ul style="list-style-type: none"> 68 dni 	<ul style="list-style-type: none"> 60 dni oraz 90 dni 	Na podstawie danych dotyczących długości leczenia w badaniach Wolf 2001 [37] oraz Rivers 2002 [23] zamieszczonych w dokumentach FDA [21]. / Czas leczenia na podstawie ChPL dla produktu Solacutan® [3].
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 [14]. / Na podstawie analizy danych NFZ oraz opinii ekspertów medycznych [14, 15].

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej / uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
P odpowiedź na leczenie	CLNS=0, całkowite usunięcie zmian chorobowych (Tabela 22)	Dolna i górna granica przedziału ufności CLNS=0 (Tabela 22)	Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie rozumiane, jako całkowite usunięcie zmian chorobowych (100%) po okresie <i>follow-up</i> na podstawie metaanalizy proporcji z badań <i>Wolf 2001</i> [37], <i>Rivers 2002</i> [23] oraz <i>Stockfeth 2011</i> [29]. / Dolna i górna granica przedziału ufności dla prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyznaczonego za pomocą punktu końcowego CLNS=0, czyli całkowitej czystości skóry na podstawie metaanalizy proporcji z badań <i>Wolf 2001</i> [37], <i>Rivers 2002</i> [23] oraz <i>Stockfeth 2011</i> [29].
Udziały w rynku DIK	1 rok: 30% 2 rok: 40%	1 rok: 10% i 50% 2 rok: 20% i 60%	Prognozowane udziały w rynku na podstawie opinii dwóch ekspertów medycznych (skałkulowano średni udział DIK oraz pozostałych interwencji [15]). / Minimalny i maksymalny udział diklofenaku sodu na podstawie opinii ekspertów medycznych [15].
Cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej			Cena zbytu netto proponowana przez firmę <i>Sun-Farm Sp. z o.o.</i> / Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej dla DIK model 90 dni [17].

P – prawdopodobieństwo; persp. – perspektywa

Powyższe parametry wykorzystano zarówno w analizie wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej jak i z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

7.4.1. Wyniki

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej –

[Redacted content]

Tabela 48 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Start aktualny	1 rok	2 rok	1 rok refundacji	2 rok refundacji	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Perspektywa NFZ							
Analiza podstawowa							
Scenariusz minimalny							
Scenariusz maksymalny							
AW1: Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)							
AW2: Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)							
AW3: Minimalny koszt miesiąca recepturowej							
AW4: Maksymalny koszt miesiąca recepturowej							
AW5: Czas leczenia 60 dni							
AW6: Czas leczenia 90 dni							
AW7: Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „strefkowy” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)		
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji	
AW8: Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie P1/BSC	█	█	█	█	█	█	█	
AW9: Min p odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	
AW10: Max p odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	
AW11: Minimalny udział ocenianych interwencji	█	█	█	█	█	█	█	
AW12: Maksymalny udział ocenianych interwencji	█	█	█	█	█	█	█	
AW13: Cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej	█	█	█	█	█	█	█	
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)								
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	
Scenariusz minimalny	█	█	█	█	█	█	█	
Scenariusz maksymalny	█	█	█	█	█	█	█	
AW1: Minimalne dawkowanie na dobe (1 g)	█	█	█	█	█	█	█	

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „strefowy” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji
AW2: Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)	█	█	█	█	█	█	█
AW3: Minimalny kosztności recepturowej	█	█	█	█	█	█	█
AW4: Maksymalny koszt maści recepturowej	█	█	█	█	█	█	█
AW5: Czas leczenia 60 dni	█	█	█	█	█	█	█
AW6: Czas leczenia 90 dni	█	█	█	█	█	█	█
AW7: Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	█	█	█	█	█	█	█
AW8: Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	█	█	█	█	█	█	█
AW9: Min p. odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█
AW10: Max p. odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█
AW11: Minimalny udział ocenianych interwencji	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „strefkowy” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)		
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji	
AW12: Maksymalny udział operacyjnych interwencji								
AW13: Cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej								
Perspektywa pacjenta								
Analiza podstawowa								
Scenariusz minimalny								
Scenariusz maksymalny								
AW1: Minimalne dawkowanie na dobę (1 g)								
AW2: Maksymalne dawkowanie na dobę (8 g)								
AW3: Minimalny koszt miesiąca recepturowej								
AW4: Maksymalny koszt miesiąca recepturowej								
AW5: Czas leczenia 60 dni								
AW6: Czas leczenia 90 dni								

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „strefowy” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2016	1 rok	2 rok	1. rok refundacji	2 rok refundacji	1. rok refundacji	2 rok refundacji
AW7: Minimalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	█	█	█	█	█	█	█
AW8: Maksymalna liczba wizyt w poradni dermatologicznej w grupie PL/BSC	█	█	█	█	█	█	█
AW9: Wzrost p. odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█
AW10: Max p. odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█
AW11: Minimalny udział ocenianych interwencji	█	█	█	█	█	█	█
AW12: Maksymalny udział ocenianych interwencji	█	█	█	█	█	█	█
AW13: Cena progowa wyznaczona w ramach analizy ekonomicznej	█	█	█	█	█	█	█

7.5. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [34], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Lek *Solacutan*[®] (30 mg/g, żel, 26 g) jest wydawany pacjentom na podstawie recepty.

W przypadku wprowadzenia refundacji leku *Solacutan*[®], nie spowoduje to istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Refundacja diklofenaku sodu w postaci żelu w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (wyniki BIA wykazały dodatkowe roczne wydatki w granicach [REDACTED] w przypadku wprowadzenia refundacji tego leku w ciągu dwóch lat).

Lek *Solacutan*[®] stosowany byłby samodzielnie przez pacjenta, a więc wiązałoby się to jedynie z koniecznością poinformowania pacjenta na temat dawkowania leku oraz miejscowych zdarzeń niepożądanych w zakresie skóry (suchość skóry, rumień, złuszczenie i owrzodzenie skóry, które są objawami działania ocenianego leku). Nie wiązałoby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych (wytyczne wskazują na terapię miejscową diklofenakiem w leczeniu miejscowym wielu ognisk rogowacenia słonecznego 1. lub 2. stopnia nasilenia występującego przede wszystkim na skórze twarzy lub głowy wraz z obszarem zagrożenia nowotworowego), zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

9. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o finansowaniu leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujących ten lek.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brak finansowania terapii miejscowych w analizowanym wskazaniu.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
grozić niezakoceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Efekt działania leku polegający na zaostrzeniu (skóra będzie na początku wyglądać gorzej) [15].
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie diklofenaku sodu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ).

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Podczas stosowania leku <i>Solacutan</i>[®] należy unikać narażenia na promieniowanie słoneczne i korzystania z solariumów [3].</p> <p>Efekt działania leku polegający na zaostrzeniu (skóra będzie na początku wyglądać gorzej) [15].</p> <p>Pacjent powinien również otrzymać szczegółową informację dotyczącą nawrotowego charakteru zmian, a przez to zostać wyczułym na konieczność stawiania się na wizyty kontrolne oraz samoobserwację skóry.</p>
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

10. Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano roczne wydatki z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej płatników (NFZ i świadczeniobiorcy) oraz dodatkowo wyłącznie z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) związane z wprowadzeniem do refundacji diklofenaku sodu w postaci żelu (*Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g) 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, w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku *Solacutan*[®] na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki wydawane w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

W pierwszej kolejności do wyliczenia populacji planowano wykorzystać dane z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych [11]. Nowotwory skóry, w szczególności *in situ* (rogowacenie słoneczne może zostać oznaczone kodem ICD-10 D04 Rak *in situ* skóry [15]) często nie są zgłaszane do rejestrów pacjentów, a szacowany odsetek niedoszacowań w tego typu bazach dla BCC oraz SCC wynosi od 30-50% [13]. Niemelanocytowe nowotwory skóry NMSC *in situ* (D04), obejmują w oszacowaniach oprócz AK również chorobę Bowena. W rejestrze nie są również przedstawione dane dla wskazania L57.0, czyli rogowacenie związane z promieniowaniem słonecznym. Z tego względu zrezygnowano z oszacowania populacji w oparciu o dane rejestrowane w Krajowej Bazie danych Nowotworowych. Kolejnym krokiem była identyfikacja polskich danych dotyczących epidemiologii AK w Polsce, poprzez systematyczne wyszukiwanie w bazie *Pubmed*, wyszukiwarkach internetowych oraz analizy referencji odnalezionych publikacji (strategię wyszukiwania publikacji zamieszczono w załączniku 12.2). Nie zidentyfikowano polskich wskaźników epidemiologicznych (w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do polskiej populacji), z tego względu wyszukiwanie/selekcję badań rozszerzono o badania na populacji europejskiej (ze szczególnym naciskiem na podobną strefę nasłonecznienia). W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono kilka badań spełniających kryteria włączenia. Zidentyfikowano również szereg badań dla populacji zawężonych względem wnioskowanego wskazania (populacja powyżej 40 roku życia). Takie dowody nie zostały jednak włączone do analizy, z uwagi na prawdopodobne przeszacowanie populacji (zapadalność AK rośnie wraz z wiekiem), co mogłoby

obniżyć wiarygodność niniejszej analizy, a w konsekwencji uniemożliwić wnioskowanie na podstawie takich oszacowań.

Ostatecznie do analizy włączono 3 aktualne badania o wiarygodnej metodyce, przeprowadzone w Niemczech, Danii oraz Austrii, czyli krajach o zbliżonym do Polski nasłonecznieniu.

Dostępne dane epidemiologiczne oraz NFZ dotyczące liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej, umożliwiły oszacowanie populacji docelowej w dwóch wariantach: epidemiologicznym oraz mieszanym (tj. epidemiologicznym z wykorzystaniem danych NFZ). Ponieważ celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest przedstawienie oszacowań jak najbardziej wiarygodnych i precyzyjnych, zdecydowano się na wykorzystanie, jako wariantu podstawowego w analizie BIA, oszacowań z wykorzystaniem danych NFZ dotyczących częstości korzystania z poradni dermatologicznych. Należy zwrócić uwagę, że liczebności (wartości średnie) uzyskane w obydwu wariantach są bardzo zbliżone, co jest mocnym argumentem za wiarygodnością przeprowadzonych kalkulacji. Do scenariusza minimalnego i maksymalnego wybrano natomiast oszacowania uzyskane dla wariantu epidemiologicznego (rozrzut wynika z chorobowości, natomiast w przypadku wariantu mieszanego rozrzut wynika z prognoz na podstawie linii trendu dla liczby osób korzystających z porady u dermatologa).

11. Wnioski końcowe

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Solacutan*[®], 30 mg/g, żel, 26 g zawierającego diklofenak sodu pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej 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 chorym, którzy nie mają aktualnie dostępu do żadnej refundowanej terapii miejscowej w ocenianym wskazaniu.

Aktualnie w Polsce nie ma refundowanego żadnego leku stosowanego miejscowo w leczeniu wielu ognisk rogowacenia słonecznego wraz z OZN. Leczenie tej grupy pacjentów obecnie ograniczone jest jedynie do stosowania preparatów o charakterze zmiękczająco-nawilżającym. 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 [16]. Maści te nie leczą zmian, a jedynie poprawiają wygląd skóry (tzw. placebo, brak leczenia). Biorąc pod uwagę kwotę refundacji, jaką płatnik publiczny wydaje aktualnie na leki recepturowe (ok. 206,3 mln PLN w okresie styczeń-sierpień 2016 r. [10]) zasadnym jest umożliwienie dostępu pacjentom z AK do terapii, która leczy zmiany, a nie jedynie poprawia wygląd skóry.

12. Załączniki

12.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy wpływu na budżet podmiotu do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 [25].

Parametr	Komentarz
BIA zawiera (§ 6. Ust. 1)	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; ▪ w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3, Rozdział 7.1 (Tabela 40)
3. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 41)
4. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 41)
5. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 41)

Parametr		Komentarz
6.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 41)
7.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Od Tabela 1 do Tabela 40
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.6, Rozdział 6
10.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>NUEVO_BIA_Solacutan.xlsm</i>
Oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, dokonuje się w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3, Rozdział 7.2, Rozdział 7.3, Rozdział 7.4
Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. (§ 6. Ust. 3)		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach (§ 6. Ust. 4):		
▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS;		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. Ust. 5)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.6
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 (tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności) i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków). (§ 6. Ust. 6)		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
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 15
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 15 i 16. [15]

12.2. Strategia wyszukiwania

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia 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*;
- Epidemiologia rogowacenia słonecznego.

Tabela 49 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów leczonej zmiany, wartości współczynnika *compliance* oraz epidemiologii AK w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 10.11.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Łiczba 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
#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

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#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

12.3. Metaanaliza proporcji

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (CLNS=0) obliczono na podstawie metaanalizy proporcji w oparciu o badania *Wolf 2001* [37], *Rivers 2002* [23] i *Stockfleth 2011* [29].

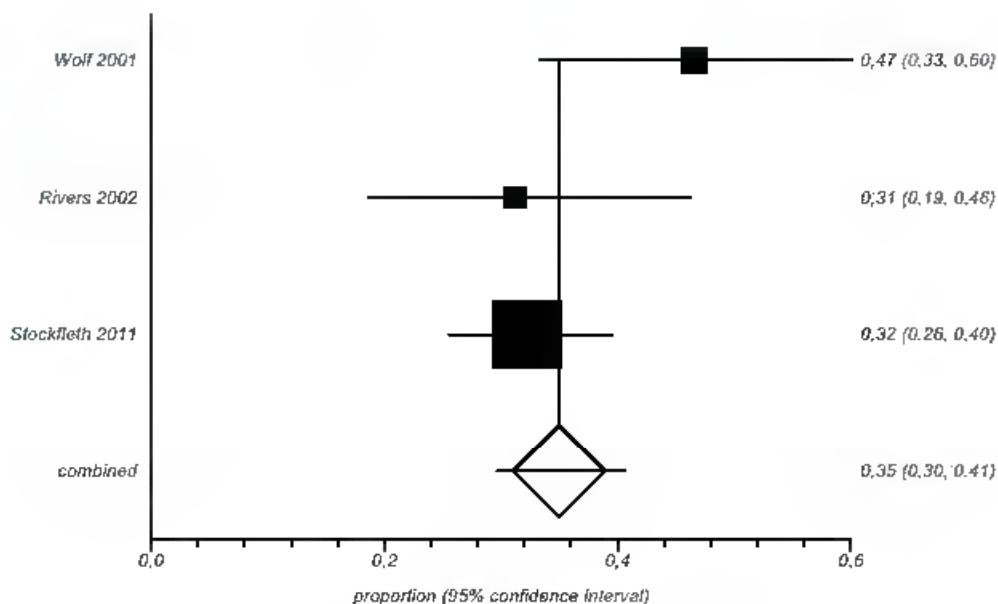
W przypadku, gdy nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań metaanalizę wyników przeprowadzono, używając modelu efektów stałych (ang. *fixed effect model*, gdy P dla Cochran $Q > 0,1$), natomiast dla punktów końcowych, które osiągnęły znamienność statystyczną w teście niejednorodności, 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 50 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DIK

Badanie	n	N	Odsetek	Cochran Q	Fixed effects (95% CI)
Wolf 2001	27	58	0,47	4,14 P=0,1259	0,350155 (0,296547; 0,405733)
Rivers 2002	15	48	0,31		
Stockfleth 2011	59	183	0,32		

Proportion meta-analysis plot [fixed effects]



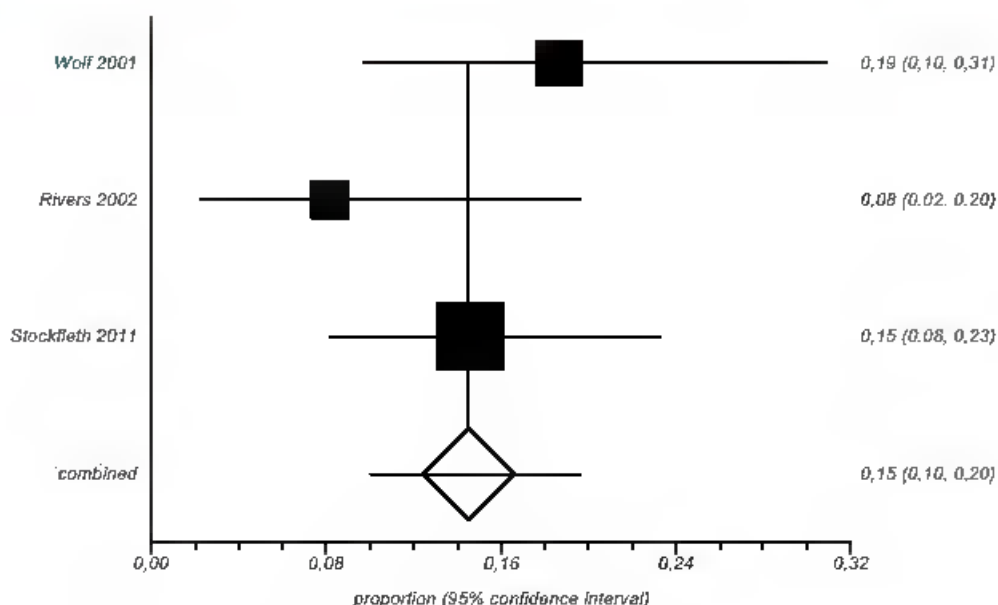
Wykres 8 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DIK

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

Badanie	n	N	Odsetek	Cochran Q	Fixed effects (95% CI)
Wolf 2001	11	59	0,19	2,44 P=0,2948	0,145115 (0,100569; 0,196236)
Rivers 2002	4	19	0,08		
Stockfleth 2011	14	96	0,15		

Proportion meta-analysis plot [fixed effects]



Wykres 9 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC

12.4. Urzędowa marża detaliczna [34]

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 52 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)
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)

od	do	zasada marży detalicznej
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 [34].

12.5. 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 [15].

Tabela 53 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [15]

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 [26, 27, 34], natomiast resztę pokrywa płatnik publiczny.

Tabela 54 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)	

13. Spis tabel

Tabela 1 Stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu miejscowym wielu zmian AK wraz z OZN	12
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [34]	15
Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [34]	16
Tabela 5 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii AK	18
Tabela 6 Ocena wiarygodności wewnętrznej oraz zewnętrznej badań stanowiących podstawę do oszacowania populacji docelowej	19
Tabela 7 Zidentyfikowane parametry epidemiologiczne	20
Tabela 8 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż.	22
Tabela 9 Liczebność populacji Polski ≥ 18 r.ż. z AK w podziale na grupy wiekowe	23
Tabela 10 Kalkulacja populacji docelowej – wariant epidemiologiczny	23
Tabela 11 Liczba osób korzystających w latach 2015-2016 z poradni dermatologicznej [31, 32, 33]	24
Tabela 12 Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w latach 2015-2016 - zestawienie	25
Tabela 13 Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce	26
Tabela 14 Kalkulacja populacji docelowej – wariant mieszany	26
Tabela 15 Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	27
Tabela 16 Liczebność populacji, u których wnioskowana technologia może być stosowana (pacjenci z AK z nasileniem 1 oraz 2)	28
Tabela 17 Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku – populacja docelowa w analizie podstawowej	28
Tabela 18 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29
Tabela 19 Liczebność populacji docelowej, której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	29
Tabela 20 Udział w rynku analizowanych interwencji – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	30
Tabela 21 Udział w rynku analizowanych interwencji – scenariusz „nowy”	31
Tabela 22 Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	32
Tabela 23 Pomocnicze dane dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz odsetka wystąpienia nawrotu	33
Tabela 24 Kalkulacja ceny hurtowej leku Solacutan®	35
Tabela 25 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu Solacutan® wydawanego w aptece na receptę	35
Tabela 26 Koszty jednostkowe diklofenaku w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy	36
Tabela 27 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [15]	36
Tabela 28 Koszty maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy	37
Tabela 29 Koszty jednostkowe maści recepturowej w zależności od perspektywy analizy	37
Tabela 30 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni dermatologicznej	39
Tabela 31 Średni czas leczenia oraz średnia liczba g wykorzystanych w tym okresie [21]	39
Tabela 32 Zużycie poszczególnych leków	40

Tabela 33 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta z AK	40
Tabela 34 Zestawienie kosztów jednostkowych w porównywanych scenariuszach ^a	41
Tabela 35 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – wielkość dawki, długość leczenia, liczba zużytych opakowań	41
Tabela 36 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – liczba wizyt ambulatoryjnych	41
Tabela 37 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – perspektywa NFZ ^b	42
Tabela 38 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) ^c	42
Tabela 39 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego" – perspektywa pacjenta ^d	42
Tabela 40 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego	43
Tabela 41 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – analiza podstawowa	45
Tabela 42 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny	49
Tabela 43 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny	50
Tabela 44 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych dla analizy podstawowej – scenariusz minimalny	52
Tabela 45 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych dla analizy podstawowej – scenariusz maksymalny	53
Tabela 46 Opis scenariuszy analizy wrażliwości	57
Tabela 47 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	58
Tabela 48 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości	60
Tabela 49 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów leczonej zmiany, wartości współczynnika <i>compliance</i> oraz epidemiologii AK w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 10.11.2016 r.)	74
Tabela 50 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie D!K	76
Tabela 51 Metaanaliza proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC	77
Tabela 52 Zasada wyznaczania marży detalicznej	77
Tabela 53 Skład maści recepturowej wydawanej z przepisu lekarza pacjentom z AK [15]	78
Tabela 54 Dane aptek biorących udział w badaniu wraz z podanymi cenami oraz średnim kosztem	79

14. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”	11
Wykres 1 Chorobowość wyliczona na podstawie publikacji Schaefer 2014 [28] w podziale na grupy wiekowe.....	22
Wykres 2 Prognoza liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej.....	25
Wykres 3 Udziały w rynku uwzględnionych terapii – stan aktualny, scenariusz „istniejący” (lata 2016-2018)	31
Wykres 4 Udziały w rynku uwzględnionych terapii – scenariusz „nowy”	32
Wykres 5 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – analiza podstawowa.....	47
Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej – analiza podstawowa.....	48
Wykres 7 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta – analiza podstawowa.....	48
Wykres 8 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie DIK	76
Wykres 9 Wyniki metaanalizy proporcji dla punktu CLNS=0 w grupie PL/BSC	77

15. 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/Zarządzenie_Nr_1.pdf
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Solacutan*[®] (diklofenak sodu).
4. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1415-21. doi: 10.1111/bjd.13132. Epub 2014 Nov 19.
5. Eriendsson AM, Egekvist H, Lorentzen HF, Philipsen PA, Stausbøl-Grøn B, Stender IM, 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. doi: 10.1111/ijd.12874. Epub 2015 Aug 14.)
6. Flohil SC1, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1971-8. doi: 10.1038/jid.2013.134. Epub 2013 Mar 19.
7. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> (ostatni dostęp 25.11.2016 r.).
8. Informator o lekach dostępnych w Polsce, Ministerstwo Zdrowia: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (ostatni dostęp 25.11.2016 r.).
9. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016 (stan na 23.11.2016 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
10. 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-dgl6938.html>
11. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii: <http://onkologia.org.pl/>, ostatni dostęp dnia: 25.11.2016 r.
12. Nađi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PrakTis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):722-6.
13. NCIN. Non-melanoma skin cancer in England, Scotland, Northern Ireland, and Ireland NCIN Data Briefing. April. 2013
14. 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.).
15. NUEVO HTA. Konsultacje z ekspertami medycznymi dotyczące leczenia rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 r.
16. NUEVO HTA. Analiza efektywności klinicznej diklofenaku sodu (*Solacutan*[®]) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
17. NUEVO HTA. Analiza ekonomiczna diklofenaku sodu (*Solacutan*[®]) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).

18. NUEVO HTA. Analiza problemu decyzyjnego diklofenaku sodu (Solacutan®) w leczeniu rogowacenia słonecznego. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
19. 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.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2016, poz. 110): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
21. Opublikowany dokument FDA dla produktu Solarase™. Medical Officer Review for NDA (application number: 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
22. Peris K. i wsp., Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patient. J EADV 2016,30, 1077-1084.
23. 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.
24. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. J Am Acad Dermatol. 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S2-9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.052.
25. 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.
26. 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.
27. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. (Dz.U. Poz. 1456).
28. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany—analysis of multisource data. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar; 28(3):309-13. doi: 10.1111/jdv.12102. Epub 2013 Jan 24.
29. 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.
30. 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.
31. UCHWAŁA Nr 13/2015/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii.6359.html>
32. UCHWAŁA Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii.6399.html>
33. UCHWAŁA Nr 7/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 marca 2016 r. r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii.6383.html>
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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”).
39. 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”).
40. 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”).
41. 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.

16. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[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.