

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy

Analiza ekonomiczna



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
tel.: (+48) 22 244 18 40, fax: (+48) 22 244 18 41
<http://www.leo-pharma.com>

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Cytowanie: [REDAKTOWANE] Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2016

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
SKRÓTY I AKRONIMY	6
STRESZCZENIE	7
1 CEL ANALIZY	9
2 METODY	10
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Perspektywa analizy	10
2.3 Horyzont czasowy.....	10
2.4 Populacja	10
2.5 Model	11
2.6 Parametry kliniczne.....	11
2.6.1 Skuteczność terapii	13
2.6.1.1 Enstilar® i Daivobet® żel.....	13
2.6.1.2 Fototerapia.....	15
2.6.2 Nawrót łuszczycy po zastosowaniu leczenia	15
2.7 Koszty	16
2.7.1 Koszty nabycia leków	16
2.7.1.1 Enstilar®.....	16
2.7.1.2 Daivobet® żel.....	16
2.7.2 Zużycie leków	16
2.7.3 Koszty monitorowania.....	18
2.7.4 Koszty fototerapii	19
2.7.5 Koszty leczenia systemowego.....	20
2.8 Użyteczności stanu zdrowia	21
2.9 Zestawienie parametrów modelu.....	24
2.10 Analiza wrażliwości	24
[REDAKCYJNE]	24

2.10.2	Wariant 2: skuteczność terapii wg punktu końcowego PaGA (powodzenie leczenia w ocenie pacjenta).....	24
2.10.3	Wariant 3a: minimalny wariant kosztów fototerapii.....	25
2.10.4	Wariant 3b: maksymalny wariant kosztów fototerapii.....	25
2.10.5	Wariant 4a: minimalny wariant kosztów leczenia systemowego.....	25
2.10.6	Wariant 4b: maksymalny wariant kosztów leczenia systemowego.....	27
2.10.7	Wariant 5: alternatywny zestaw użyteczności.....	27
2.11	Analiza progowa.....	27
2.12	Dyskontowanie.....	27
2.13	Walidacja.....	28
3	WYNIKI.....	29
3.1	Scenariusz podstawowy.....	29
3.2	Wyniki analizy wrażliwości.....	30
4	OGRANICZENIA.....	33
5	DYSKUSJA.....	34
6	WNIOSKI.....	36
7	ANEKS.....	37
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	37
7.2	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	41
	SPIS TABEL.....	44
	SPIS RYCIN.....	46
	PIŚMIENNICTWO.....	47

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IGA/PGA	Ocena choroby wg badacza (ang. <i>Investigator's/Physician Global Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PaGA	Ocena choroby wg pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment</i>)
PASI	Wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PSO-ABLE	Akronim badania klinicznego: Enstilar® vs. Daivobet® żel
PUVA	Fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (ang. <i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji produktu leczniczego Enstilar® (kalcypotriol/betametazon w postaci piany) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, u osób dorosłych.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wykorzystano zaadaptowany model drzewa decyzyjnego dostarczony przez Zleceniodawcę. Kalcypotriol/betametazon w postaci piany (Enstilar®) porównano z refundowanym preparatem kalcypotriol/betametazon w postaci żelu (Daivobet®).

Analizę przeprowadzono w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W ramach parametrów klinicznych w modelu uwzględniono dane o skuteczności terapii oraz prawdopodobieństwie nawrotu choroby. Dla ocenianych preparatów Enstilar® oraz Daivobet® żel prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie uzyskano z bezpośredniego porównania obu leków w badaniu klinicznym PSO-ABLE. Skuteczność fototerapii zaczerpnięto z badania obserwacyjnego *Al-Hamamy 2014*. Nie wykorzystywano informacji o skuteczności leczenia systemowego, z uwagi na fakt, że przy tak określonym horyzoncie czasowym analizy leczenie systemowe jest końcowym etapem terapii łuszczycy.

Parametry kosztowe określono w oparciu o informacje zamieszczone na stronach NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Brano pod uwagę koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie opublikowanych polskich wytycznych leczenia łuszczycy (2014).

Użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników uwzględnianego w ramach oceny skuteczności terapii badania klinicznego PSO-ABLE. Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy nie dyskutowano kosztów i wyników zdrowotnych.

Model poddano walidacji. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania preparatu Enstilar® w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

Wyniki



Różnice w wynikach z perspektywy NFZ i wspólnej wiążą się ze znacznym udziałem pacjentów w kosztach nabycia leków (leczenie miejscowe, systemowe).

Wnioski

Porównanie efektywności kosztowej preparatów Enstilar® oraz Daivobet® żel wskazuje, że stosowanie preparatu Enstilar® wiąże się uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych. Wyniki parametru ICUR wskazują, że zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, Enstilar® jest efektywny kosztowo (wartości ICUR znajdują się istotnie poniżej progu opłacalności wynoszącym w Polsce 130 002 zł/QALY).

Wyniki oszacowań w analizie wrażliwości wskazują na wiarygodność przyjętych założeń, gdyż zmiana parametrów modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy.

Słowa kluczowe

kalcyotropiol/betametazon, Enstilar®, łuszczyca zwyczajna, analiza ekonomiczna

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji produktu leczniczego Enstilar® (kalcypotriol/betametazon w postaci piany) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, u osób dorosłych. Efektywność kosztową produktu Enstilar® porównano z efektywnością kosztową kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (Daivobet® żel).

Charakterystykę problemu decyzyjnego zdefiniowano w postaci schematu PICO¹ w poniższej tabeli.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja (P)	Dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy.
Interwencja (I)	Enstilar® piana zawierająca: <ul style="list-style-type: none">• kalcypotriol (w postaci uwodnionej) oraz• betametazon (w postaci dipropionianu).
Komparator (C)	Daivobet® żel zawierający: <ul style="list-style-type: none">• kalcypotriol (w postaci uwodnionej) oraz• betametazon (w postaci dipropionianu).
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszt leczenia• Inkrementalny w spółośczynnik kosztów-żyteczności (ICJR)

¹ PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu ekonomicznym leczenia łuszczycy zwyczajnej dostarczonym przez Zleceniodawcę, z uwzględnieniem skuteczności leków oszacowanej na podstawie przeglądu systematycznego oraz polskich danych kosztowych. Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami¹ analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyczne (m.in. transportu) nie były uwzględniane w analizie.

2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto półroczny horyzont czasowy (24 tygodnie) z cyklem trwającym 4 tygodnie. Czas trwania terapii miejscowej łuszczycy zwyczajnej może trwać od 4 do 8 tygodni, w związku z czym założono, że nie będzie miał wpływu na koszty i korzyści z leczenia w perspektywie dłuższej niż 6 miesięcy.^{2,3}

Z uwagi na fakt, że horyzont czasowy nie przekracza 1 roku, zgodnie z Rozporządzeniem MZ nie zastosowano dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.¹

2.4 Populacja

Populację badaną będą stanowili pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy. Zakłada się, że populacja pacjentów uwzględnionych w analizie będzie miała podobną charakterystykę jak populacja pacjentów badania PSO-ABLE, w którym porównywano skuteczność kliniczną preparatu Enstilar® z preparatem Daivobet® w postaci żelu.^{4,5} Średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła ok. 54 lata. Pacjenci przed włączeniem do badania chorowali na łuszczycę średnio 19 lat. W ramieniu, w którym stosowano preparat Enstilar® 29% chorych miało łagodny stopień nasilenia choroby (w ocenie badacza wg skali *Investigator's/Physician Global Assessment* IGA/PGA), 59% umiarkowany, a 12% ciężki.

2.5 Model

Analiza ekonomiczna została wykonana przy użyciu modelu dostarczonego przez zleceniodawcę analizy, stworzonego w programie MS Office® Excel. Model zbudowano w formie drzewa decyzyjnego (por. Ryc. 1).

Odsetki pacjentów w kolejnych odnogach drzewa były uwarunkowane skutecznością leczenia z badań klinicznych. Długość cyklu wynosiła 4 tygodnie. W modelu założono występowanie 6 cykli leczenia. Nie uwzględniono działań niepożądanych terapii. W modelu szacowano QALY, koszty oraz współczynnik ICUR.

Pacjenci rozpoczynają leczenie lekiem Enstilar® lub Daivobet® w formie żelu. W ciągu pierwszych 4 tygodni terapii mogą doświadczyć odpowiedzi na leczenie (*Treatment success*) lub braku odpowiedzi (*No success*).

Odpowiedź na leczenie po 4 tyg.:

W przypadku odpowiedzi na leczenie, w kolejnych 4 tygodniach terapii pacjenci przerywają leczenie i pozostają w remisji (*Remission*) lub doświadczają nawrotu choroby (*Relapse*). Pacjenci, którzy doświadczą nawrotu choroby, w kolejnym cyklu otrzymają ponownie tę samą terapię, co przed nawrotem. Prawdopodobieństwo sukcesu terapii będzie takie samo, jak dla pierwszych 4 tygodni leczenia. W przypadku leczenia Daivobet® żelem prawdopodobieństwo to będzie odpowiednie dla 4 lub 8 tygodni leczenia. W przypadku niepowodzenia leczenia po nawrocie pacjenci są kierowani do porady u lekarza i otrzymują kolejną, alternatywną linię terapii.

Brak odpowiedzi na leczenie po 4 tyg.:

Chorzy, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, kierowani są do porady u lekarza i otrzymują powtórnie tę samą terapię na kolejne 4 tygodnie. Po kolejnych 4 tygodniach prawdopodobieństwo sukcesu terapii będzie oszacowane na podstawie odpowiedzi dla 8 tygodni leczenia. W przypadku odpowiedzi na leczenie, w kolejnych cyklach pacjenci pozostaną w remisji lub doświadczą nawrotu choroby. W przypadku braku odpowiedzi pacjenci będą kierowani do porady u lekarza i otrzymają kolejną, alternatywną linię terapii.

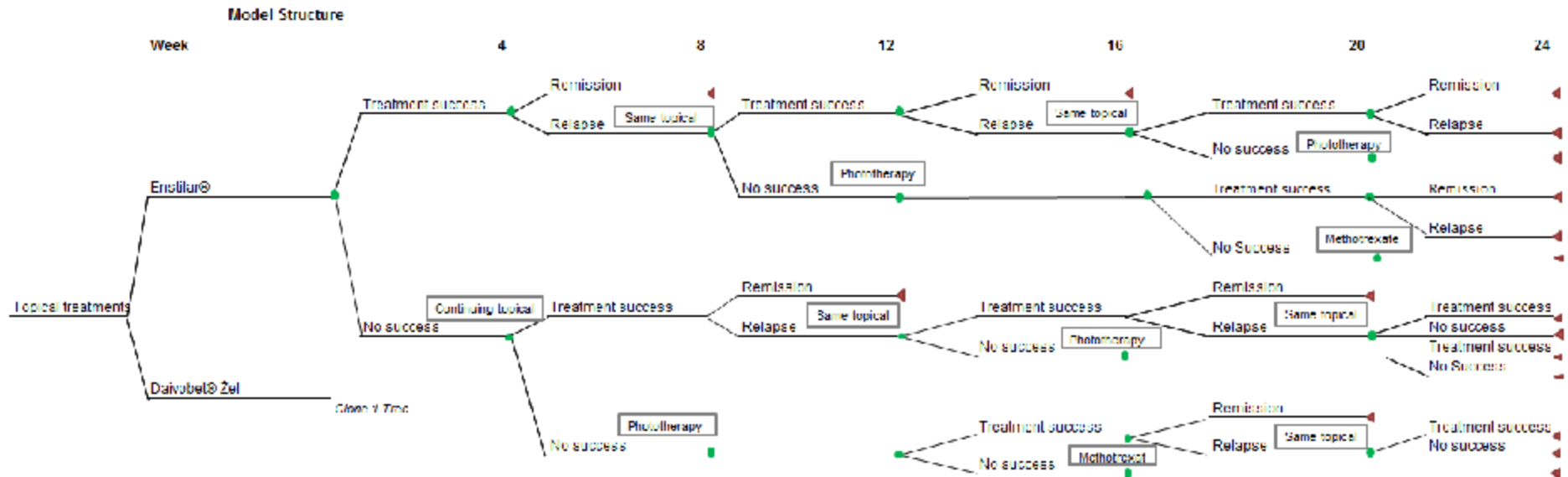
Kolejne cykle leczenia:

Alternatywne formy terapii to w pierwszej kolejności zastosowanie fototerapii, w następnej leczenia systemowego. Zgodnie z przyjętym założeniem fototerapia jest w modelu stosowana przez 2 cykle (8 tygodni). W przypadku braku skuteczności fototerapii stosuje się leczenie systemowe.

2.6 Parametry kliniczne

W modelu drzewa decyzyjnego konieczne jest zaimplementowanie następujących parametrów prawdopodobieństwa:

Ryc. 1 Struktura modelu ekonomicznego w formie drzewa decyzyjnego.



- a) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie preparatem Enstilar® po 4 tygodniach terapii;
- b) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie preparatem Enstilar® po 8 tygodniach terapii;
- c) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie preparatem Daivobet® po 4 tygodniach terapii;
- d) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie preparatem Daivobet® po 8 tygodniach terapii;
- e) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie fototerapią po 4 tygodniach terapii;
- f) prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy po 4 tygodniach terapii.

Prawdopodobieństwa te uzyskano z badań klinicznych dla poszczególnych rodzajów leczenia.

2.6.1 Skuteczność terapii

W modelu prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zaimplementowano na podstawie odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie.

2.6.1.1 Enstilar® i Daivobet® żel

Dane o skuteczności terapii preparatami Enstilar® oraz Daivobet® żel zaczerpnięto z badania klinicznego PSO-ABLE, w którym bezpośrednio porównywano Enstilar® z Daivobet® żelem.^{4,5}

Badanie PSO-ABLE jest wielośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy z pojedynczym zaślepieniem (badacza). Populację stanowi 463 chorych z łuszczycą kończyn i tułowia. W badaniu porównywano skuteczność leczenia pacjentów preparatem Enstilar® (185 chorych) z grupą leczoną preparatem Daivobet® żel (188 chorych) oraz z grupami leczonymi placebo wraz z nośnikiem (piana: 47 chorych; żel: 43 chorych). W analizie ekonomicznej uwzględniano jedynie dane o skuteczności z porównania Enstilar® vs. Daivobet® żel. Czas obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.^{4,5,6}

W ramach oceny skuteczności leczenia w modelu brano pod uwagę wyniki punktu końcowego określającego powodzenie leczenia w ocenie badacza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA). Ocena badacza dotyczyła 3 objawów łuszczycy: zaczerwienienie, grubość i łuskowatość ocenianej w 5-stopniowej skali: brak objawów, niewielkie objawy, łagodne objawy, umiarkowane objawy i ciężkie objawy. Powodzenie leczenia (ang. *treatment success*) raportowano w przypadku pacjentów, u których w ocenie badacza stwierdzano brak lub prawie brak 3 ocenianych objawów choroby (u pacjentów z łagodnym nasileniem łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia musiał wystąpić brak objawów do stwierdzenia powodzenia leczenia, natomiast u pacjentów co najmniej umiarkowanym nasileniem łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia musiał wystąpić brak objawów lub niewielkie objawy do stwierdzenia powodzenia leczenia).⁶

Wyniki punktu końcowego związanego z powodzeniem leczenia raportowano m.in. po 4 oraz po 8 tygodniach terapii i te dane wykorzystano w modelu.⁵ Szczegółowe zestawienie wyników na podstawie informacji z raportu do badania PSO-ABLE przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2 Skuteczność leczenia na podstawie punktu końcowego: powodzenie leczenia wg badaczy (PGA) (na podstawie Tabeli 2-4 w raporcie badania PSO-ABLE).⁵

Badanie	Czas trwania terapii	Enstilar®			Daivobet® żel		
		n	N	%	n	N	%
PSO-ABLE	4 tyg.	68	180	37,8	36	183	19,7
PSO-ABLE	8 tyg.	78	176	44,3	40	178	22,5

Na podstawie powyższej tabeli przyjęto prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach terapii równe 37,8% dla preparatu Enstilar® oraz 19,7% dla preparatu Daivobet® żel.

Zgodnie z wynikami badania PSO-ABLE odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie po 8 tygodniach to pacjenci, którzy odpowiedzieli już po 4 tygodniach i pozostają w remisji (nadal są oceniani w badaniu) oraz pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi po 4 tygodniach i dopiero leczenie przez kolejne 4 tygodnie pozwoliło im uzyskać odpowiedź. W związku z powyższym zgodnie ze schematem drzewa decyzyjnego (por. Ryc. 1) odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (44,3% Enstilar® vs. 22,5% Daivobet® żel) dotyczy gałęzi chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po 4 tygodniach i pozostają w remisji oraz chorych, którzy odpowiedzieli dopiero po 8 tygodniach.

gdzie 20% oznacza prawdopodobieństwo nawrotu niezależne od leczenia (por. Rozdz. 2.6.2)

Rozwiązaniem równań są następujące wartości prawdopodobieństw:

■
■

Wartości te są automatycznie obliczane w modelu na podstawie podanych parametrów klinicznych z badania PSO-ABLE na zakładce „Efficacy”.

2.6.1.2 Fototerapia

Zgodnie z wytycznymi leczenia łuszczycy po nieskutecznej terapii lekami miejscowymi zaleca się zastosowanie fototerapii, jeszcze przed użyciem leczenia systemowego.^{7,8} Polskie wytyczne z 2014 roku wskazują, że fototerapia umożliwia uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4 - 6 tygodniach leczenia.⁸

W modelu ekonomicznym wykorzystano dane z obserwacyjnego badania *Al-Hamamy 2014*.⁹ W badaniu tym oceniano skuteczność fototerapii wąskopasmowym UVB z metotreksatem w porównaniu do stosowania obu tych terapii oddzielnie. Populację badaną stanowiło 113 chorych z łuszczycą, których podzielono na trzy grupy: 38 pacjentów otrzymywało łącznie fototerapię i metotreksat, 38 pacjentów wyłącznie fototerapię oraz 37 pacjentów wyłącznie metotreksat. Leczenie prowadzono do momentu uzyskania odpowiedzi, maksymalnie przez 6 miesięcy, a czas obserwacji wynosił 1 rok. W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki, które dotyczyły jedynie populacji leczonej wyłącznie fototerapią. Wśród tych chorych 50% stanowili mężczyźni, średnia wieku wynosiła 41,52 lata (22-60) i średni bazowy wynik PASI (patrz poniżej) równał się 38,97±6,39.

Odpowiedź na leczenie oceniano w ramach punktu końcowego: redukcja wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI). Wskaźnik PASI uwzględnia ocenę skóry głowy, tułowia, kończyn górnych i kończyn dolnych.⁶ Wskaźnik PASI-90 oznacza zmniejszenie punktów PASI związanych z nasileniem łuszczycy o co najmniej 90% względem stanu początkowego.

Wynik PASI-90 dla populacji leczonej wyłącznie fototerapią (N=38) zamieszczono w Tab. 3 i zaimplementowano w modelu na zakładce „Efficacy”.

Tab. 3 Skuteczność leczenia na podstawie punktu końcowego: redukcja wskaźnika PASI o co najmniej 90% (na podstawie Tabeli 3 w publikacji *Al-Hamamy 2014*).⁹

Badanie	Punkt końcowy	Fototerapia wąskopasmowym UVB		
		n	N	%
Al-Hamamy 2014	PASI-90	35	38	92%

2.6.2 Nawrót łuszczycy po zastosowaniu leczenia

W modelu ekonomicznym zaimplementowano prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy niezależnie od zastosowanego leczenia.

Prawdopodobieństwo nawrotu przyjęto na podstawie opublikowanej analizy ekonomicznej *Bottomley 2007*, w której porównywano efektywność kosztową preparatu Daivobet® z innymi lekami stosowanymi miejscowo.¹⁰ W modelu tej analizy założono stały dla poszczególnych rodzajów terapii odsetek chorych z nawrotem łuszczycy po

4 tygodniach leczenia. Wartość tego odsetka (zaimplementowana w modelu na zakładce „Efficacy”) wynosiła 20%.

2.7 Koszty

2.7.1 Koszty nabycia leków

2.7.1.1 Enstilar®

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o finansowanie preparatu Enstilar® z uwzględnieniem następujących założeń:

[REDACTED]

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje jedno opakowanie preparatu Enstilar® zawierające 60 g piany.

Cena zbytu netto opakowania preparatu Enstilar® wg danych producenta będzie wynosić [REDACTED] (por. Tab. 5).

2.7.1.2 Daivobet® żel

Koszt preparatu Daivobet® żel uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków.¹¹

Zgodnie z obwieszczeniem w leczeniu łuszczycy refundowane są dwa opakowania preparatu Daivobet® żel (30 g oraz 60 g). Na podstawie procentowego udziału w sprzedaży obu opakowań ([REDACTED])¹² oszacowano średni ważony koszt za g substancji czynnej z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjent + płatnik) (por. Tab. 6).

2.7.2 Zużycie leków

Średnie zużycie leków w ciągu 4-tygodniowego cyklu leczenia określono na podstawie średniego zużycia leków w badaniu klinicznym PSO-ABLE.^{4,5,6} Po 4 tygodniach terapii średnie tygodniowe zużycie preparatu Enstilar® wynosiło 23,6 g, zaś preparatu Daivobet® żel 16,5 g (por. Tab. 4).

Tab. 4 Średnie zużycie leków na podstawie danych z badania PSO-ABLE^{4,5,6}

Nazwa leku	Czas terapii	Średnie zużycie w przeliczeniu na tydzień terapii
Enstilar®	4 tyg.	23,6 g
Daivobet® żel	4 tyg.	16,5 g

Tab. 5 Koszt opakowania preparatu Enstilar® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.

Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Cena dla pacjenta / opak	Koszt NFZ / opak.
Enstilar® 60 g								

Tab. 6 Koszt za g substancji czynnej preparatu Daivobet® żel na podstawie danych z obwieszczenia MZ.^{11,12}

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	% udział w sprzedaży (IMS) ¹²	Koszt za g (NFZ) [zł]	Koszt za g (wspólna) [zł]
Daivobet® żel, 1 but. po 30 g	72,36	75,98	88,08	84,03	30%	29,26			
Daivobet® żel, 1 but. po 30 g	144,72	151,96	168,06	168,06	30%	50,42			
Średni ważony koszt za g [zł]									

2.7.3 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania są uwzględniane w ramach leczenia miejscowego oraz fototerapii. Koszty wizyt ambulatoryjnych odbywających się w trakcie fototerapii są uwzględnione w ramach sumarycznych kosztów (por. Rozdz. 2.7.4).

Podczas leczenia miejscowego, zarówno chorych leczonych preparatem Enstilar[®], jak i Daivobet[®] żel, chorzy odbywają kontrolne wizyty ambulatoryjne w poradni dermatologicznej:

- po 4 tyg. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie,
- po 8 tyg. jeśli kolejne 4 tyg. leczenia nie przyniosły rezultatu w postaci odpowiedzi na leczenie,
- w przypadku nawrotu choroby.

Koszt jednej wizyty rozliczono w oparciu o wycenę punktową świadczenia specjalistycznego 1-go typu z grupy W11 na podstawie informacji zawartych w Zał. 5a Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r.¹³ Wycenę punktu oszacowano na podstawie Informatora o umowach z NFZ na rok 2016 (por. Tab. 8).¹⁴ Koszt porady dermatologicznej wynosi 29,00 zł (por. Tab. 7).

Tab. 7 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni dermatologicznej.¹³

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	punkt	3,5	29,00 zł

* 1 punkt = 8,29 zł w poradni dermatologicznej (por. Tab. 8)

Tab. 8 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna – świadczenie w zakresie dermatologii i wenerologii.¹⁴

Oddział	Nazwa świadczenia dawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	NI EPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CENTRUM MEDYCZNE "PRACTIMED" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,20
Kujawsko-Pomorski	WIELOSPECJALISTYCZNY OŚRODEK ZDROWIA "GRYF-MED" SP. Z O.O.	7,70
Lubuski	ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE SPÓŁKA Z O.O.	8,00
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. HENRYKA KLIMONTOWICZA W GORLICACH	8,10
Opolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KĘDZIERZYNIE-KOŹLU	9,50
Śląski	POWIATOWY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ	7,40
Świętokrzyski	POWIATOWE CENTRUM USŁUG MEDYCZNYCH W KIELCACH	8,10
Średnia arytmetyczna		8,29

2.7.4 Koszty fototerapii

Zgodnie z wytycznymi leczenia łuszczycy z 2014 r. spośród dostępnych metod fototerapii najczęściej stosowane są: fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (ang. *psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)*, PUVA) oraz fototerapia wąskim spektrum UVB 311 nm.^B Z uwagi na fakt, że w modelu ekonomicznym przyjęto skuteczność fototerapii na podstawie danych o stosowaniu fototerapii wąskopasmowym UVB zdecydowano się w ramach kosztów uwzględnić również koszty związane z zabiegami UVB (oznacza to nieuwzględnianie w modelu kosztów psoralenów związanych z podawaniem PUVA).

W ramach całkowitych kosztów fototerapii na cykl leczenia (4 tygodnie) brano pod uwagę:

- koszty zabiegów,
- koszty monitorowania w poradni dermatologicznej.

Zgodnie z Zał. 5. do Zarządzenia 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. (Katalog porad zabiegowo-diagnostycznych) jeden zabieg w ramach światłolecznictwa dermatologicznego wyceniony jest na 1 pkt (maksymalnie finansowanych może być 20 świadczeń w cyklu) (por. Tab. 9).¹⁵ Wycenę punktu oszacowano na podstawie Informatora o umowach z NFZ na rok 2016 (por. Tab. 8).¹⁴ Koszt jednego zabiegu oszacowano na kwotę 8,29 zł.

Zgodnie z wytycznymi zalecane jest przeprowadzenie 3 zabiegów tygodniowo.^B W związku z tym w ramach jednego cyklu (4 tygodnie) założono przeprowadzenie 12 zabiegów.

Wytyczne zalecają ponadto przeprowadzanie kontroli dermatologicznej co 8-10 zabiegów.^B Przy założeniu 12 zabiegów w ciągu jednego cyklu oszacowano łączną liczbę porad w poradni dermatologicznej na 1,33 wizyty. Koszt porady dermatologicznej wynosi 29,00 zł (por. Tab. 7).

Po uwzględnieniu kosztów 12 zabiegów oraz 1,33 konsultacji dermatologicznych łączny koszt fototerapii na cykl (4 tyg.) wynosi 138,00 zł (por. Tab. 10).

Tab. 9 Koszt świadczenia: światłolecznictwo dermatologiczne (jeden zabieg).¹⁵

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt świadczenia (jeden zabieg)* [zł]
5.06.00.0000857	Światłolecznictwo dermatologiczne - jeden zabieg	punkt	1	8,29 zł

* 1 punkt = 8,29 zł w poradni dermatologicznej (por. Tab. 8)

Tab. 10 Podsumowanie kosztu fototerapii na cykl (4 tyg.).

Procedura	Koszt/ilość
Koszt zabiegu fototerapii	8,29 zł
Liczba zabiegów na cykl (4 tyg.)	12

Łączny koszt zabiegów na cykl (4 tyg.)	99,43 zł
Koszt porady dermatologicznej	29,00 zł
Liczba porad na cykl (4 tyg.)	1,33
Łączny koszt porad na cykl (4 tyg.)	38,57 zł
Łączny koszt fototerapii na cykl (4 tyg.)	138,00 zł

2.7.5 Koszty leczenia systemowego

W ramach leczenia systemowego uwzględniane są następujące grupy leków refundowanych przez NFZ:

- acytretyna,
- cyklosporyna,
- metotreksat.

Udział poszczególnych leków w terapii systemowej określono na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Szepietowski 2009.¹⁶

Acytretynę stosuje się w dawce początkowej 25-30 mg/d przez 2-4 tyg., a następnie kontynuuje w dawce 25-50 mg/d przez 6-8 tyg.^{17,18} W analizie założono, że średnia stosowana dawka acytretyny będzie równa wartości DDD - 37,5 mg/d.

Dawkowanie cyklosporyny ustalane jest indywidualnie - początkowo 2,5 mg/kg mc./d, w razie potrzeby po miesiącu można stopniowo zwiększać do maks. 5 mg/kg mc./d.^{19,20,21} Przy założeniu masy ciała pacjenta 86,9 kg (na podstawie średniej masy pacjentów w badaniu PSO-ABLE, Tabela 1-5⁵) przyjęto w modelu średnią dawkę dzienną cyklosporyny na poziomie 325,9 mg.

U chorych na łuszczycę optymalna dawka tygodniowa metotreksatu wynosi 7,5-25 mg.^{22,23,24} Założono średnią dawkę tygodniową 16,25 mg tygodniowo.

Na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych refundacyjnych za okres styczeń - sierpień 2016 r. oszacowano średni ważony koszt mg każdej z substancji czynnych z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjent + płatnik) (por. Tab. 13).^{11,25}

Do modelu wprowadzono koszt stosowania leków w terapii 4-tygodniowej (por. Tab. 11).

Tab. 11 Zużycie leków w okresie 4-tygodniowej terapii systemowej.

Substancja czynna	Zgodnie z ChPL	Założenie w modelu	Udział w terapii systemowej [%] ¹⁶	Koszt terapii z perspektywy NFZ [zł] †	Koszt terapii z perspektywy połączonej [zł] †
acytretyna	acytretyna może być stosowana w dawce 25-50 mg/dobę	37,5 mg/dobę	29,63	160,03	168,76
cyklosporyna	dawka cyklosporyny to	3,75 mg/kg mc. †	35,19	482,28	504,53

Tab. 13 Zestawienie danych dotyczących finansowania acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu przez NFZ.^{11,25}

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych DDD [%]*	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy połączonej [zł]
Acytretyna										
Acitren	kaps. twarde, 10 mg, 30 szt.	5909990907731	54,28	46,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,65	2%	0,145433	0,180933
Acitren	kaps. twarde, 10 mg, 100 szt.	5909990907755	163,29	156,1		ryczałt	10,39	8%	0,152900	0,163290
Acitren	kaps. twarde, 25 mg, 30 szt.	5909990907762	124,60	117,08		ryczałt	10,72	12%	0,151840	0,166133
Acitren	kaps. twarde, 25 mg, 100 szt.	5909990907786	390,26	390,26		ryczałt	7,62	18%	0,153056	0,156104
Neotigason	kaps., 25 mg, 100 szt.	5909990696925	390,26	390,26		ryczałt	7,62	38%	0,153056	0,156104
Neotigason	kaps., 10 mg, 100 szt.	5909990697021	163,29	156,1		ryczałt	10,39	11%	0,152900	0,163290
Neotigason	kaps., 10 mg, 30 szt.	5909990854462	54,28	46,83		ryczałt	10,65	3%	0,145433	0,180933
Neotigason	kaps., 25 mg, 30 szt.	5909990854479	124,6	117,08		ryczałt	10,72	8%	0,151840	0,166133
Średni ważony koszt za mg substancji czynnej									0,152406	0,160725
Cyklosporyna										
Cyclaid	kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt.	5909990787289	67,13	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,30	3%	0,051064	0,053704
Cyclaid	kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt.	5909990787357	134,06	134,06		ryczałt	3,20	8%	0,052344	0,053624
Cyclaid	kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt.	5909990787463	268,47	268,12		ryczałt	3,55	13%	0,052984	0,053694
Equoral	kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist, po 10 szt.)	5909990946426	67,18	67,03		ryczałt	3,35	6%	0,051064	0,053744
Equoral	kaps. elastyczne,	590999094	134,12	134,06		ryczałt	3,26	22%	0,052344	0,053648

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza ekonomiczna

	50 mg, 50 szt. (5 blist,po 10 kaps.)	6525								
Equoral	kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist,po 10 kaps.)	590999094 6624	268,53	268,12		ryczałt	3,61	37%	0,052984	0,053706
Equoral	roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	590999094 6716	311,23	311,23		ryczałt	3,20	3%	0,061606	0,062246
Sandimmun Neoral	kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt.	590999033 6616	97,60	67,03		ryczałt	33,77	1%	0,051064	0,078080
Sandimmun Neoral	kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt.	590999033 6715	172,53	134,06		ryczałt	41,67	4%	0,052344	0,069012
Sandimmun Neoral	kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt.	590999033 6814	334,87	268,12		ryczałt	69,95	3%	0,052984	0,066974
Sandimmun Neoral	roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml	590999033 6913	396,75	311,23		ryczałt	88,72	1%	0,061606	0,079350
Sandimmun Neoral	kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt.	590999040 6111	55,86	32,17		ryczałt	26,89	0%	0,048283	0,093100
Średni ważony koszt za mg substancji czynnej									0,052851	0,055290
Metotreksat										
Methotrexat -Ebewe	tabl., 2,5 mg, 50 szt.	590999045 3726	11,54	11,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33	18%	0,049680	0,092320
Methotrexat -Ebewe	tabl., 5 mg, 50 szt.	590999045 3825	21,89	21,89		ryczałt	10,67	13%	0,044880	0,087560
Methotrexat -Ebewe	tabl., 10 mg, 50 szt.	590999045 3924	41,57	41,57		ryczałt	21,33	40%	0,040480	0,083140
Metotab	tabl., 2,5 mg, 100 tabl.	590999106 4228	21,45	21,45		ryczałt	10,67	2%	0,043120	0,085800
Metotab	tabl., 7,5 mg, 100 tabl.	590999106 4266	59,22	59,22		ryczałt	32	3%	0,036293	0,078960
Metotab	tabl., 10 mg, 100 tabl.	590999106 4303	77,47	77,47		ryczałt	42,67	5%	0,034800	0,077470
Trexan	tabl., 2,5 mg, 100 szt. (but.)	590999011 1619	21,9	21,9		ryczałt	10,67	10%	0,044920	0,087600
Trexan	tabl., 10 mg, 100 szt. (1 poj,po 100 szt.)	590999073 0346	79,33	79,33		ryczałt	42,67	7%	0,036660	0,079330
Średni ważony koszt za mg substancji czynnej									0,042573	0,085236

2.9 Zestawienie parametrów modelu

W Tab. 14 zestawiono wszystkie parametry zastosowane w modelu ekonomicznym w ramach analizy podstawowej.

Tab. 14 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Rozdział
Parametry kliniczne		
Skuteczność terapii: Enstilar® (4 tyg.)	37,8%	Rozdz. 2.6.1
Skuteczność terapii: Enstilar® (8 tyg.)	44,3%	
Skuteczność terapii: Daivobet® żel (4 tyg.)	19,7%	
Skuteczność terapii: Daivobet® żel (8 tyg.)	22,5%	
Skuteczność terapii: Fototerapia	92,1%	Rozdz. 2.6.2
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby	20,0%	
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto Enstilar®		Rozdz. 2.7.1.1
Średni ważony koszt za g Daivobet® żel		Rozdz. 2.7.1.2
Zużycie leku Enstilar®	23,6 g/4 tyg.	Rozdz. 2.7.2
Zużycie leku Daivobet®	16,5 g/4 tyg.	
Koszt monitorowania	29,00 zł	Rozdz. 2.7.3
Koszt zabiegu fototerapii	8,29 zł	Rozdz. 2.7.4
Liczba zabiegów na cykl (4 tyg.)	12	
Liczba porad na cykl (4 tyg.)	1,33	
Łączny koszt leczenia systemowego na cykl	218,10 zł/229,50 zł*	Rozdz. 2.7.5
Użyteczności stanów zdrowia		
		Rozdz. 2.8

*Koszt z perspektywy NFZ/wspólnej.

2.10 Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

2.10.2 Wariant 2: skuteczność terapii wg punktu końcowego PaGA (powodzenie leczenia w ocenie pacjenta)

W ramach analizy wrażliwości w wariancie 2, przetestowano wpływ na wyniki końcowe analizy zmiany źródła danych o skuteczności terapii preparatami Enstilar® oraz Daivobet® żel. W analizie wrażliwości wykorzystano wyniki punktu końcowego: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (ang. *Patient's Global Assessment*, PaGA) (por. Tab. 15).

Tab. 15 Skuteczność leczenia na podstawie punktu końcowego: powodzenie leczenia wg pacjenta (PaGA) (na podstawie Tabeli 2-30 w raporcie badania PSO-ABLE).⁵

Badanie	Czas trwania terapii	Enstilar®			Daivobet® żel		
		n	N	%	n	N	%
PSO-ABLE	4 tyg.	94	180	52,2%	69	183	37,7%
PSO-ABLE	8 tyg.	111	176	63,1%	71	177	40,1%

2.10.3 Wariant 3a: minimalny wariant kosztów fototerapii

W ramach analizy wrażliwości w wariancie 3. przetestowano wpływ na wyniki końcowe analizy zmiany kosztów fototerapii. Zmiany te dotyczyły liczby zabiegów i kontroli dermatologicznych uwzględnianych w ocenie 4-tygodniowego kosztu terapii (por. Rozdz. 2.7.4).

Wariant minimalny 3a zakłada wykonywanie 2 zabiegów na tydzień.^B W związku z tym w ramach jednego cyklu (4 tyg.) założono przeprowadzenie 8 zabiegów. Wytyczne zalecają przeprowadzanie kontroli dermatologicznej co 8-10 zabiegów. Przy założeniu 8 zabiegów w ciągu jednego cyklu w analizie wrażliwości przyjęto łączną liczbę porad w poradni dermatologicznej na 0,89 wizyty. Koszty uwzględniono jak dla analizy podstawowej.

2.10.4 Wariant 3b: maksymalny wariant kosztów fototerapii

Wariant maksymalny 3b zakłada wykonywanie 20 zabiegów w ciągu całego cyklu.^{B15} Wytyczne zalecają przeprowadzanie kontroli dermatologicznej co 8-10 zabiegów. Przy założeniu 20 zabiegów w ciągu jednego cyklu w analizie wrażliwości przyjęto łączną liczbę porad w poradni dermatologicznej na 2,22 wizyty. Koszty uwzględniono jak dla analizy podstawowej.

2.10.5 Wariant 4a: minimalny wariant kosztów leczenia systemowego

W ramach analizy wrażliwości w wariancie 4. przetestowano wpływ na wyniki końcowe analizy zmiany kosztów leczenia systemowego. Zmiany te dotyczyły założeń związanych z dawkowaniem poszczególnych leków.

Wariant minimalny 4a zakłada minimalne wartości z przedziałów dawkowania dla poszczególnych leków uwzględnianych w ramach leczenia systemowego. Dla acytretyny przyjęto dawkę 25 mg/d, dla cyklosporyny 2,5 mg/kg mc./d, zaś dla metotreksatu 7,5 mg tygodniowo.

Tab. 16

Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Cena dla pacjenta / opak.	Koszt NFZ / opak.
Enstilar® 60 g								

2.10.6 Wariant 4b: maksymalny wariant kosztów leczenia systemowego

Wariant maksymalny 4b zakłada maksymalne wartości z przedziałów dawkowania dla poszczególnych leków uwzględnianych w ramach leczenia systemowego. Dla acytretyny przyjęto dawkę 50 mg/d, dla cyklosporyny 5 mg/kg mc./d, zaś dla metotreksatu 25 mg tygodniowo.

2.10.7 Wariant 5: alternatywny zestaw użyteczności

W ramach analizy wrażliwości w wariancie 5, przetestowano wpływ na wyniki końcowe analizy wprowadzenia alternatywnego zestawu użyteczności. Podobnie jak w analizie podstawowej również bazowano na wynikach z dołączonego przez Zleceniodawcę raportu do badania PSO-ABLE. [REDACTED]

Tab. 17 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie PKB wynosi 43 334 zł.²⁷ Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 130 002 zł/QALY.

2.12 Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ, z uwagi na fakt, że horyzont czasowy analizy nie przekracza 1 roku, nie zastosowano dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.¹

2.13 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono jednak analiz ekonomicznych porównujących leczenie preparatem Enstilar® z preparatem Daivobet® żel, przez co przeprowadzenie walidacji okazało się niemożliwe.

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z danymi z dłuższej perspektywy wyników, w związku z czym nie przeprowadzano walidacji zewnętrznej.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Oszczędności w koszcie terapii wynikają przede wszystkim ze zmniejszenia kosztów fototerapii lub leczenia systemowego oraz kosztów monitorowania leczenia.

Różnice w wynikach z perspektywy NFZ i wspólnej wiążą się ze znacznym udziałem pacjentów w kosztach nabycia leków (leczenie miejscowe, systemowe).

Zestawienie ogólnych i szczegółowych wyników porównania preparatów Enstilar® oraz Daivobet® żel, w perspektywie NFZ oraz wspólnej, przedstawiono w Tab. 18, Tab. 19, Tab. 20, Tab. 21.

Tab. 18 Ogólne wyniki porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel – p. NFZ

Kategoria	Enstilar®	Daivobet® żel	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 19 Ogólne wyniki porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel – p. wspólna

Kategoria	Enstilar®	Daivobet® żel	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 20 Szczegółowe wyniki kosztowe porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel – p. NFZ

Kategoria	Enstilar®	Daivobet® żel	Wyniki inkrementalne
Leczenie miejscowe [zł]			
Fototerapia lub leczenie systemowe [zł]			
Monitorowanie leczenia [zł]			
Łączny koszt na pacjenta [zł]			

Tab. 21 Szczegółowe wyniki kosztowe porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel – p. wspólna.

Kategoria	Enstilar®	Daivobet® żel	Wyniki inkrementalne
Leczenie miejscowe [zł]	████████	████████	████████
Fototerapia lub leczenie systemowe [zł]	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia [zł]	████████	████████	████████
Łączny koszt na pacjenta [zł]	████████	████████	████████

Tab. 22 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 130 002 zł/QALY: scenariusz podstawowy.

Perspektywa	Cena za bytu netto za opak. [zł]
NFZ	████████
Wspólna	████████

3.2 Wyniki analizy wrażliwości

W Tab. 23 i Tab. 24 zamieszczono wyniki dla analizy wrażliwości odpowiednio dla perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na efektywność kosztową preparatu Enstilar® w porównaniu z preparatem Daivobet® żel. ██████████

██████████. Znaczący wpływ na wyniki analizy ma oszacowanie kosztów fototerapii, jednak wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zarówno wariant minimalny, jak i maksymalny znajdują się poniżej progu efektywności kosztowej w Polsce (130 002 PLN/QALY). Mniejsze znaczenie ma z kolei oszacowanie kosztów leczenia systemowego, co wiąże się z faktem, że jest to końcowy etap leczenia dla analizowanego czasu trwania terapii. Wyniki dla alternatywnego zestawu użyteczności wskazują na jeszcze mniejsze wartości parametru ICUR.

Tab. 23 Zestawienie wyników analizy wrażliwości dla perspektywy NFZ

Kategoria	Enstilar®	Daivobet® żel	Wyniki inkrementalne
██████████			
Całkowite koszty [zł]	████████	████████	████████
Całkowite QALY	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████
Wariant 2: skuteczność terapii wg punktu końcowego PaGA			
Całkowite koszty [zł]	████████	████████	████████
Całkowite QALY	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████
Wariant 3a: minimalny wariant kosztów fototerapii			

Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 3b: maksymalny wariant kosztów fototerapii			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 4a: minimalny wariant kosztów leczenia systemowego			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 4b: maksymalny wariant kosztów leczenia systemowego			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 5: alternatywny zestaw użyteczności			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 24 Zestawienie wyników analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej.

Kategoria	Enstilar®	Daivobet® żel	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 2: skuteczność terapii wg punktu końcowego PaGA			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 3a: minimalny wariant kosztów fototerapii			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 3b: maksymalny wariant kosztów fototerapii			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 4a: minimalny wariant kosztów leczenia systemowego			

Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 4b: maksymalny wariant kosztów leczenia systemowego			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant 5: alternatywny zestaw użyteczności			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 25 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 130 002 zł/QALY: analiza wrażliwości.

Perspektywa	Cena za bytu netto za opak. [zł]
Wariant 1	
NFZ	
Wspólna	
Wariant 2	
NFZ	
Wspólna	
Wariant 3a	
NFZ	
Wspólna	
Wariant 3b	
NFZ	
Wspólna	
Wariant 4a	
NFZ	
Wspólna	
Wariant 4b	
NFZ	
Wspólna	
Wariant 5	
NFZ	
Wspólna	

4 OGRANICZENIA

Jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest oszacowanie prawdopodobieństw związanych ze skutecznością terapii. Dla preparatów Enstilar® oraz Daivobet® żel posłużono się wynikami z raportu do badania klinicznego PSO-ABLE, bezpośrednio porównującego obie terapie. Nie opierano się jednak na pierwszorzędowym punkcie końcowym badania, według którego oceniano skuteczność preparatu Enstilar® po 4 tyg. terapii ze skutecznością preparatu Daivobet® żel po 8 tyg., co ma swoje uzasadnienie w zalecanym czasie trwania terapii dla obu leków. Z uwagi jednak na fakt, że w modelu istniała konieczność implementacji prawdopodobieństw zależnych od czasu trwania terapii oraz przy dostępności takich danych w raporcie do badania PSO-ABLE zdecydowano się wykorzystać te wyniki.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również założenie o skuteczności fototerapii na podstawie wyników dla fototerapii UVB. Nie odnaleziono jednak danych, które wskazywałyby na znaczące różnice w częstości stosowania UVB oraz PUVA (wytyczne z 2014 roku wskazują zarówno UVB, jak i PUVA, jako najczęściej stosowane rodzaje fototerapii). Ponadto należy zauważyć, że nie rozróżniano skuteczności w zależności od rodzaju początkowego leczenia miejscowego (tj. Enstilar® czy Daivobet® żel), dlatego zdecydowano się oprzeć założenie o skuteczności na wynikach badania klinicznego dla UVB. Zagadnienie to odnosi się również do oszacowania kosztów fototerapii, w których nie uwzględniano kosztów zastosowania psoralenów, obecnych w terapii PUVA. Przyjęto jednak założenie, że dla zachowania spójności danych koszty fototerapii będą określać koszty związane z zastosowaniem UVB. Również w tym przypadku nie rozróżniano wartości kosztów w zależności od rodzaju początkowego leczenia miejscowego.

Ograniczeniem analizy może być też fakt, że nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań, aby uzyskać wartości użyteczności dla stanów zdrowia. Zdecydowano się jednak na to, z uwagi na dostęp do wartości użyteczności uzyskanych bezpośrednio z badania klinicznego PSO-ABLE. Badanie to, jak już wyżej wspomiano, jest podstawowym badaniem w ocenie skuteczności obu porównywanych terapii. Mając na uwadze zachowanie spójności danych, w tym przede wszystkim spójności wyników użyteczności, zdecydowano się wykorzystać w analizie dane z badania klinicznego.

5 DYSKUSJA

Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Preparat Enstilar® porównywano z refundowanym w Polsce preparatem Daivobet® żel. Model w postaci zaimplementowanego drzewa decyzyjnego z 4 tygodniowym cyklem zaadaptowano do warunków polskich. Analiza w scenariuszu podstawowym została wykonana w 6-cio miesięcznym horyzoncie czasowym (24 tyg.). Takie założenie wynikało z faktu długości terapii miejscowej łuszczycy zwyczajnej, która może trwać od 4 do 8 tygodni. Przy takim czasie trwania terapii nie przewidywano jej wpływu na koszty i korzyści z leczenia w perspektywie dłuższej niż 6 miesięcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W ramach parametrów klinicznych w modelu uwzględniono dane o skuteczności terapii oraz prawdopodobieństwie nawrotu choroby. Dla ocenianych preparatów Enstilar® oraz Daivobet® żel prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie uzyskano z bezpośredniego porównania obu leków w badaniu klinicznym PSO-ABLE. W ramach oceny skuteczności leczenia w modelu brano pod uwagę wyniki punktu końcowego określającego powodzenie leczenia w ocenie badacza (PGA). Skuteczność fototerapii zaczerpnięto z badania obserwacyjnego *Al-Hamamy 2014*. Nie wykorzystywano informacji o skuteczności leczenia systemowego, z uwagi na fakt, że przy tak określonym horyzoncie czasowym analiza leczenia systemowego jest końcowym etapem terapii łuszczycy. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym uwzględniono skuteczność leczenia preparatami Enstilar® oraz Daivobet® żel na podstawie wyników z innego punktu końcowego tj. powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (ang. *Patient's Global Assessment*, PaGA).

Parametry kosztowe określono w oparciu o informacje zamieszczone na stronach NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Brano pod uwagę wyłącznie koszty bezpośrednie, w tym koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie opublikowanych polskich wytycznych leczenia łuszczycy (2014). W ramach analizy wrażliwości przetestowany [REDACTED] oraz maksymalne i minimalne warianty kosztów fototerapii oraz leczenia systemowego.

Użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników uwzględnianego w ramach oceny skuteczności terapii badania klinicznego PSO-ABLE. Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy nie dyskutowano kosztów i wyników zdrowotnych.

Model poddano walidacji. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania preparatu Enstilar® w leczeniu łuszczycy zwyczajnej. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

Wyniki

[REDAKTOWANE] Różnice w wynikach z perspektywy NFZ i wspólnej wiążą się ze znacznym udziałem pacjentów w kosztach nabycia leków (leczenie miejscowe, systemowe).

Zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości wskazują na efektywność kosztową preparatu Enstilar® w porównaniu z preparatem Daivobet® żel.

[REDAKTOWANE] Znaczący wpływ na wyniki analizy ma oszacowanie kosztów fototerapii, jednak wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zarówno wariant minimalny, jak i maksymalny znajdują się poniżej progu efektywności kosztowej w Polsce (130 002 zł/QALY). Mniejsze znaczenie ma z kolei oszacowanie kosztów leczenia systemowego, co wiąże się z faktem, że jest to końcowy etap dla analizowanego czasu trwania terapii. Wyniki dla alternatywnego zestawu użyteczności wskazują na jeszcze mniejsze wartości parametru ICUR.

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji dotyczących oceny efektywności kosztowej preparatu Enstilar® w populacji chorych z łuszczycą zwyczajną.

6 WNIOSKI

Porównanie efektywności kosztowej preparatów Enstilar[®] oraz Daivobet[®] żel wskazuje, że stosowanie preparatu Enstilar[®] wiąże się uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych. Wyniki parametru ICUR wskazują, że zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, Enstilar[®] jest efektywny kosztowo (wartości ICUR znajdują się istotnie poniżej progu opłacalności wynoszącym w Polsce 130 002 zł/QALY).

Wyniki oszacowań w analizie wrażliwości wskazują na wiarygodność przyjętych założeń, gdyż zmiana parametrów modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania preparatu Enstilar® we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 19.12.2016;
- Cochrane Library: do 19.12.2016.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 26, Tab. 27). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z łuszczycą zwyczajną
<i>Rodzaj interwencji:</i>	kalcypotriol/betametazon w postaci piany (Enstilar®)
<i>Porównanie:</i>	kalcypotriol/betametazon w postaci żelu (Daivobet®)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W przeglądzie nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryteria włączenia. Zestawienie publikacji wraz z powodem odrzucenia zaprezentowano w Tab. 28.

Tab. 26 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apiksabanu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 19.12.2016.

1	"Calcipotriene" [Supplementary Concept]	850
2	Calcipotriene [tw]	922
3	Calcipotriol [tw]	807
4	#1 OR #2 OR #3	1154
5	"Betamethasone" [Mesh]	6668
6	Betamethasone [tw]	7009
7	#5 OR #6	7915
8	#4 AND #7	313
9	#8 AND foam	26
10	Enstilar [tw]	2
11	#9 OR #10	26
12	"Models, Economic"[Mesh]	12014
13	"economic analysis" [tw]	3869
14	"economic" [tw]	184816
15	"cost" [tw]	399944
16	"costs" [tw]	218963
17	"pharmacoeconomic" [tw]	2516
18	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	625717
19	"Psoriasis" [Mesh]	33123
20	Psoriasis [tw]	39047
21	#19 OR #20	41616
22	#11 and #18 and #21	2

Tab. 27 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apiksabanu w bazie Cochrane w dniu 19.12.2016.

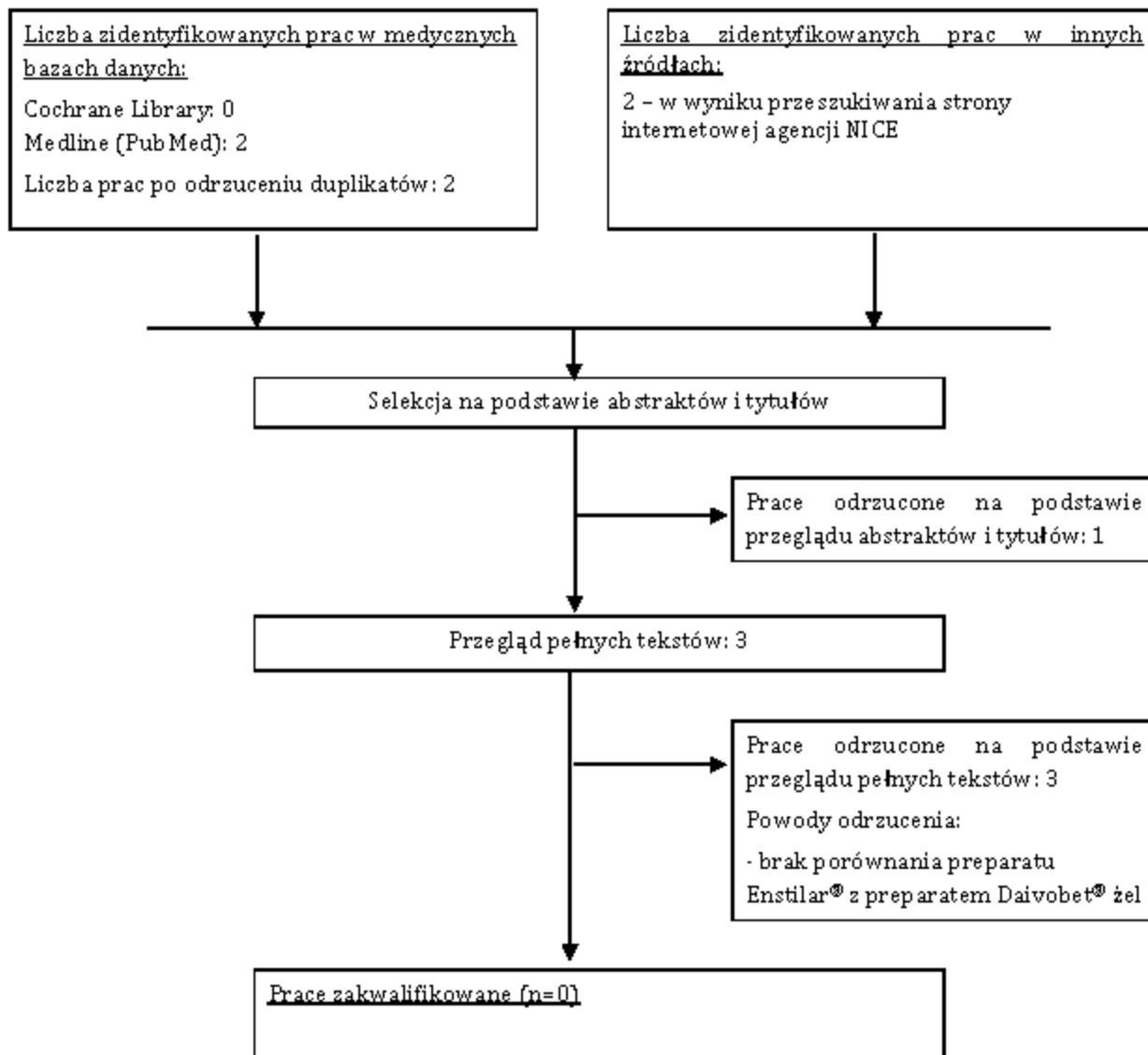
1	Calcipotriene:ti,ab,kw	75
2	Calcipotriol:ti,ab,kw	410
3	#1 OR #2	464

4	MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees	1094
5	Betamethasone:ti,ab,kw	1731
6	#4 OR #5	1903
7	#3 AND #6	174
8	#7 AND foam	11
9	Enstilar:ti,ab,kw	0
10	#8 OR #9	11
11	MeSH descriptor: [Models, Economic] explode all trees	2008
12	(Models, Economic):ti,ab,kw	2300
13	(economic analysis):ti,ab,kw	8083
14	economic:ti,ab,kw	11485
15	cost:ti,ab,kw	45394
16	costs:ti,ab,kw	22489
17	pharmacoeconomic:ti,ab,kw	504
18	#11 or #12 or #13 or #14 #15 or #16 or #17	27403
19	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
20	psoriasis:ti,ab,kw	4170
21	#19 OR #20	4298
22	#10 and #18 and #21	0
23	#22 in Clinical Trials	0
24	#22 in Economic Evaluations	0

Tab. 28 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Nr	Kod badania	Powód odrzucenia
1	CADTH 2015 ²⁸	brak porównania preparatu Enstilar® z preparatem Daivobet® żel
2	NICE 2012a ²⁹	brak porównania preparatu Enstilar® z preparatem Daivobet® żel
3	NICE 2012b ³⁰	brak porównania preparatu Enstilar® z preparatem Daivobet® żel

Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych apiksabanu (diagram PRISMA).



7.2 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 29 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z dnia 25.10.2016 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdziały 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.9 i 0
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdziały 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której w spótczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze w spótczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 2.8
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.9
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 0
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu w aneksie 7.1
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	9
Tab. 2 Skuteczność leczenia na podstawie punktu końcowego: powodzenie leczenia wg badaczy (PGA) (na podstawie Tabeli 2-4 w raporcie badania PSO-ABLE).....	14
Tab. 3 Skuteczność leczenia na podstawie punktu końcowego: redukcja wskaźnika PASI o co najmniej 90% (na podstawie Tabeli 3 w publikacji <i>Al-Hamamy 2014</i>).	15
Tab. 4 Średnie zużycie leków na podstawie danych z badania PSO-ABLE.~	16
Tab. 5 Koszt opakowania preparatu Enstilar® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.....	17
Tab. 6 Koszt za g substancji czynnej preparatu Daivobet® żel na podstawie danych z obwieszczenia MZ.~.....	17
Tab. 7 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni dermatologicznej.	18
Tab. 8 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna – świadczenie w zakresie dermatologii i wenerologii.	18
Tab. 9 Koszt świadczenia: światłolecznictwo dermatologiczne (jeden zabieg).	19
Tab. 10 Podsumowanie kosztu fototerapii na cykl (4 tyg.).....	19
Tab. 11 Zużycie leków w okresie 4-tygodniowej terapii systemowej.	20
Tab. 12 [REDACTED]	21
Tab. 13 Zestawienie danych dotyczących finansowania acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu przez NFZ.~.....	22
Tab. 14 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej.	24
Tab. 15 Skuteczność leczenia na podstawie punktu końcowego: powodzenie leczenia wg pacjenta (PaGA) (na podstawie Tabeli 2-30 w raporcie badania PSO-ABLE).	25
Tab. 16 [REDACTED]	26
Tab. 17 [REDACTED]	27
Tab. 18 Ogólne wyniki porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel – p. NFZ.....	29
Tab. 19 Ogólne wyniki porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel – p. wspólna.	29

Tab. 20 Szczegółowe wyniki kosztowe porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel - p. NFZ.....	29
Tab. 21 Szczegółowe wyniki kosztowe porównania preparatów Enstilar® i Daivobet® żel - p. wspólna.....	30
Tab. 22 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 130 002 zł/QALY: scenariusz podstawowy.....	30
Tab. 23 Zestawienie wyników analizy wrażliwości dla perspektywy NFZ.....	30
Tab. 24 Zestawienie wyników analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej.....	31
Tab. 25 Cena dla progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącego 3x PKB na mieszkańca (art. 12 pkt 13 Ustawy refundacyjnej), tj. 130 002 zł/QALY: analiza wrażliwości.....	32
Tab. 26 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apiksabanu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 19.12.2016.....	38
Tab. 27 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apiksabanu w bazie Cochrane w dniu 19.12.2016.....	38
Tab. 28 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	39
Tab. 29 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	41

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu ekonomicznego w formie drzewa decyzyjnego.....	12
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych apiksabanu (diagram PRISMA).....	40

PIŚMIENNICTWO

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.

² Charakterystyka Produktu Leczniczego Enstilar®.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33977> [dostęp: 12.12.2016]

³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet® żel.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27232> [dostęp: 12.12.2016]

⁴ Paul C, Stein GL, Cambazard F et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.

⁵ LP0053-1003. A phase 3 trial comparing LEO 90100 aerosol foam with calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel, aerosol foam vehicle, and gel vehicle in subjects with psoriasis vulgaris (PSO-ABLE). Synopsis. LEO Pharma A/S. 11-Sep-2015. <http://www.leo-pharma.com/Home/Research-and-Development/Clinical-trial-disclosure/Clinical-trial-summaries-and-reports/Clinical-trial-search/Psoriasis.aspx> [dostęp: 13.12.2016]

⁶ ██████████, Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza kliniczna. Warszawa 2016.

⁷ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99:83-96.

⁸ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 455-472.

⁹ Al-Hamamy HR, Al-Mashhadani SA, Mustafa IN. Comparative study of the effect of narrowband ultraviolet B phototherapy plus methotrexate vs. narrowband ultraviolet B alone and methotrexate alone in the treatment of plaque-type psoriasis. *International journal of dermatology*. 2014;53(12):1531-1535.

¹⁰ Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly

used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. *Current medical research and opinion*. 2007;23(8):1887-1901.

¹¹ 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.

¹² Dane sprzedażowe IMS za okres 10.2015 - 09.2016 przekazane przez Zleceniodawcę drogą poczty elektronicznej.

¹³ Załącznik 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ 62/2016/DSOZ z 29 czerwca 2016 r.

¹⁴ Informator o zawartych umowach NFZ za rok 2016.

¹⁵ Załącznik 5 do Zarządzenia Prezesa NFZ 62/2009/DSOZ z 2 listopada 2009 r.

¹⁶ Szepietowski J, Reich A, Palotai T, et al. Zadowolenie pacjentów z leczenia przeciwłuszczykowego: wyniki badania PSO Survey w Polsce. *Dermatologia Kliniczna* 2009;11(3):129-133.

¹⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25716> [dostęp: 12.12.2016]

¹⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4682> [dostęp: 12.12.2016]

¹⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22879> [dostęp: 12.12.2016]

²⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10893> [dostęp: 12.12.2016]

²¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandimmun Neoral®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5989> [dostęp: 12.12.2016]

²² Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044> [dostęp: 12.12.2016]

²³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotab®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29884> [dostęp: 12.12.2016]

²⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Trexan®.

<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775> [dostęp: 12.12.2016]

²⁵ Komunikat DGL dotyczący refundacji od stycznia do sierpnia 2016 r.

<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html> [dostęp: 12.12.2016]

²⁶ [REDACTED] Raport z oszacowania użyteczności dostarczony przez Zleceniodawcę drogą poczty elektronicznej.

²⁷ Komunikat Prezesa GUS nt. wartości szacunków Produktu Krajowego Brutto. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> [dostęp: 12.12.2016]

²⁸ Betamethasone for Adults with Scalp Psoriasis: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Mar 30.

²⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis. Assessment and management of psoriasis. Appendix M: Cost-effectiveness analysis – Topical therapies for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis of the trunk and limbs (CG153). 2012.

³⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis. Assessment and management of psoriasis. Appendix N: Cost-effectiveness analysis – Topical therapies for the treatment of scalp psoriasis (CG153). 2012.