

Analiza ekonomiczna

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy

Analiza ekonomiczna

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI.....	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA.....	7
5.	METODYKA.....	8
5.1.	Strategia analityczna.....	8
5.2.	Problem decyzyjny.....	9
5.2.1.	Populacja (P).....	9
5.2.2.	Interwencja (I).....	9
5.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
5.2.4.	Efekty zdrowotne (O)	12
5.3.	Perspektywa.....	13
5.4.	Horyzont czasowy.....	13
5.5.	Dyskontowanie.....	14
5.6.	Próg opłacalności [3].....	14
5.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
6.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	18
6.1.	Skuteczność kliniczna.....	18
6.2.	Bezpieczeństwo.....	20
6.3.	Jakość życia	21
6.4.	Technika analityczna.....	22
7.	OCENA KOSZTÓW	24
7.1.	Koszty betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym	25
7.2.	Koszty kalcypetriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu.....	26
7.3.	Koszty klobetazolu w postaci roztworu na skórę.....	27
7.4.	Koszty leczenia systemowego.....	29
7.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	31
7.6.	Koszty wizyt ambulatoryjnych.....	31
7.7.	Zużycie leków	32
8.	MODELOWANIE.....	33
8.1.	Opis modelu	33
8.2.	Założenia modelu.....	36
8.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	40
8.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	40
8.3.2.	Parametry kosztowe	51
8.3.3.	Zestawienie parametrów modelu	51
8.4.	Walidacja modelu.....	55
9.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	57
9.1.	Analiza koszty-konsekwencje	57
9.1.1.	Porównanie BET/SAL vs KLO.....	57
9.1.2.	Zestawienie wyników BET/SAL vs KAL/BET	58
9.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	59
9.2.1.	Porównanie BET/SAL vs KLO.....	60
9.2.2.	Zestawienie wyników BET/SAL vs KAL/BET	61
10.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	63

10.1.	Analiza wrażliwości wraz z analizą progową	63
10.1.1.	Założenia.....	63
10.1.2.	Porównanie BET/SAL vs KLO	65
10.1.3.	Zestawienie wyników BET/SAL vs KAL/BET	69
10.2.	Analiza probabilistyczna.....	72
10.2.1.	Założenia.....	73
10.2.2.	Wyniki.....	75
11.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	81
11.1.	Źródła danych.....	81
11.1.1.	Analizy ekonomiczne	81
11.1.2.	Użyteczności	82
11.2.	Etapy selekcji publikacji.....	83
11.3.	Zidentyfikowane badania	84
11.3.1.	Analizy ekonomiczne.....	84
11.3.2.	Użyteczności	85
12.	OGRANICZENIA	87
13.	DYSKUSJA.....	89
14.	WNIOSKI	93
15.	ZAŁĄCZNIKI	94
15.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	94
15.2.	Urzędowa marża detaliczna [59].....	96
15.3.	Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu	97
15.4.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	99
15.5.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	103
15.6.	Kalkulacja zużycia zasobów poszczególnych leków	104
15.7.	Metaanaliza danych z badań - metodyka, wyniki.....	105
16.	SPIS TABEL	112
17.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	114
18.	REFERENCJE.....	115
19.	WKŁAD PRACY	118

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ACYT	<i>Acitretin</i>	Acytretyna
AOTMiT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BET/SAL	<i>Betamethasone Dipropionate with Salicylic Acid</i>	Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym
CSC	<i>Ciclosporin</i>	Cyklosporyna
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	Analiza koszty-żyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-żyteczność
EAN		13 cyfrowy identyfikator towaru
GKS		Glikokortykosteroidy, kortykosteroidy, sterydy
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność
KAL/BET	<i>Calcipotriol plus betamethasone dipropionate</i>	Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem
KLO	<i>Klometasol propionate</i>	Klobetazol
MTX	<i>Methotrexate</i>	Metotreksat
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
PsA	<i>Psoriasis Arthritis</i>	Łuszczycowe zapalenie stawów
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość

3. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml) stosowanym w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, w ramach wykazu leków refundowanych.

Efektywność kosztów i efektów betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®]) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności oraz metodą zestawienia kosztów i użyteczności. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu stosowany dwa razy dziennie oraz klobetazol w postaci roztworu stosowany dwa razy dziennie jak również kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu stosowany raz dziennie.

Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r. [44].

Standardy leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz opinia eksperta medycznego (w drodze konsultacji bezpośrednich i mailowych) [56, 39].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [62, 63, 64].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [59].

Badania kliniczne, opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego [1, 23, 29, 30, 34, 36, 53, 60].

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny Markowa, skonstruowany w programie *TreeAge*[®] z rocznym horyzontem czasowym (dla BET/SAL vs KLO) oraz 60-tygodniowym horyzontem czasowym dla zestawienia BET/SAL vs KAL/BET. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność oraz zestawienie współczynników CUR w przypadku porównania BET/SAL vs KAL/BET. Porównywano betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu stosowany dwa razy dziennie z klobetazolem w postaci roztworu stosowanym dwa razy dziennie i kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w postaci żelu stosowanym raz dziennie.

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych w przypadku rocznego horyzontu czasowego, natomiast w przypadku 60-cio tygodniowego horyzontu czasowego dyskontowanie zostało uwzględnione (horyzont czasowy powyżej 1 roku).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty BET/SAL w postaci roztworu; koszty KLO w postaci roztworu, koszty KAL/BET w postaci żelu, koszty leczenia systemowego (metotreksat, cyklosporyna i acytretyna) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*, QALY). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR oraz współczynnika użyteczności kosztów CUR (w przypadku porównania BET/SAL vs KAL/BET).

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.



Wyniki

Wnioski

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy Salbetan® jest strategią dominującą nad KLO w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy natomiast w porównaniu do KAL/BET w postaci żelu jest terapią o niższym koszcie uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR).

Ponadto BET/SAL jest lekiem złożonym o szybkim początku działania, znacznym długotrwałym działaniu przeciwdzapalnym, działaniu przeciwlświądowym, zężającym naczynia krwionośne, a dodatek kwasu salicylowego działającego złuszcząco skraca czas trwania leczenia.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml) stosowanym w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

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

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®]) oceniono metodą analizy konsekwencji kosztów oraz analizą użyteczności kosztów. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę stosowany dwa razy dziennie przez maksymalnie 3 tygodnie oraz klobetazol w postaci roztworu na skórę stosowany dwa razy dziennie przez maksymalnie 3 tygodnie. Przeprowadzono również porównanie betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę stosowany dwa razy dziennie przez maksymalnie 3 tygodnie oraz kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu stosowany raz dziennie przez maksymalnie 4 tygodnie.

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

5. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoeconomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 08.2016 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 [52] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 15.1).

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia łuszczyca owłosionej skóry głowy w Polsce przeprowadził ekspert medyczny (lekarz ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych.

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej oraz danych osobowych eksperta medycznego dołączono do referencji [39]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionego powyżej eksperta medycznego nie przytaczano nazwisk.

5.1. Strategia analityczna

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

W modelu dla interwencji oraz komparatorów wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [40]. Założenia modelu zostały poddane weryfikacji przez eksperta [39]. Dodatkowe kluczowe dane modelu (np. użyteczności, odpowiedź na leczenie systemowe, ryzyko nawrotu) zostały zaczerpnięte z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej (strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku 15.3 i 15.5).

Analiza ekonomiczna w zakresie doboru komparatorów jest spójna z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. Model ekonomiczny umożliwia wprowadzanie zmian wszystkich danych wejściowych.

5.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu schematu PICOS wykorzystano analizę problemu decyzyjnego (APD) określającą założenia o populacji, interwencji, komparatorze, poszukiwanych wynikach dotyczących efektów zdrowotnych oraz rodzaju włączanych badań zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Analiza dotyczy preparatu zawierającego betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym: *Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml, kod EAN 5909991254988 oraz 100 ml, kod EAN 5909991254995.

5.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią osoby powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz interwencji alternatywnych w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, oparte zostało o randomizowane badania (*Hillström 1982* [29], *Hillström 1978* [30], *Freriksson 1976* [23], *Jemec 2008* [34], *Kragballe 2009* [36] oraz *van de Kerkhof 2009* [60]), w których populacja włączona do badania jest zawężona względem populacji określonej w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) (tj. leczenie łuszczycy (*psoriasis vulgaris*)) do populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 8.3.1.1.

Zatem populacja docelowa jest zawężona względem ChPL [11] i jest zgodna z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

5.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest betametazon (betametazon dipropionianu (*Betamethasoni dipropionas*)) w połączeniu z kwasem salicylowym (*acidum salicylicum*) w postaci roztworu na skórę (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml, kod EAN 5909991254988 oraz 100 ml, kod EAN 5909991254995) stosowany w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Lek należy stosować raz lub dwa razy na dobę. W niektórych stanach wystarczy stosować produkt raz na dobę. Zgodnie z ogólną zasadą, czas trwania leczenia należy ograniczyć do najkrótszego możliwego okresu, a dawkowanie – do najmniejszej możliwej dawki. Na zmienioną chorobowo skórę należy nanieść

cienką warstwę roztworu. Czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 3 tygodnie. Jeśli nastąpi poprawa, można zmniejszyć częstość stosowania produktu. U dorosłych nie wolno stosować maksymalnej dawki dobowej kwasu salicylowego, wynoszącej 2 g, dłużej niż przez tydzień. [11]

5.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [2]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [52].

Ocenianą interwencję stanowi *Salbetan*[®], który jest połączeniem betametazonu i kwasu salicylowego w jednym produkcie. Betametazon jest kortykosteroidem należącym do grupy kortykosteroidów o silnym działaniu (kod ATC: D07AC - grupa III). Preparat podawany jest w postaci roztworu na skórę raz lub dwa razy na dobę. *Salbetan*[®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy. [11]

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia miejscowego łuszczycy, opinią eksperta medycznego oraz na podstawie zidentyfikowanych RCT preparaty w postaci lotionu/roztworu/żelu/pianki powinny być stosowane na owłosioną skórę głowy. Zatem populację docelową powinni stanowić pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy. Zgodnie z Konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [56] rekomenduje się stosowanie preparatu złożonego w postaci analogu witaminy D i betametazonu oraz GKS miejscowych o średnim i silnym działaniu (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. Zbieżne stanowiska mają NICE 2012 [49] oraz Kanada 2009/2016. [9, 45] Dodatkowo, kanadyjskie wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania klobetazolu w postaci roztworu na skórę.

Według opublikowanych opinii ekspertów medycznych [4] powszechną praktykę w Polsce w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy stanowi stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów wraz z preparatami keratolitycznymi pomagającymi w usunięciu łuski. Ponadto, eksperci wskazują,

iz najskuteczniejszą terapią (ze względu na długofalowe działanie) jest preparat złożony składający się z pochodnych witaminy D₃ w połączeniu z betametazonem. Dodatkowo, ekspert zaangażowany w niniejszy projekt [39] wskazuje klobetazol w postaci roztworu na skórę, który znajduje się na liście leków refundowanych. Należy nadmienić, iż klobetazol należy do GKS o bardzo dużej sile działania i jest on według opinii eksperta medycznego pozycjonowany na równi z preparatami o silnej sile działania w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy zazwyczaj zaczyna się od zastosowania miejscowych GKS o dużej sile działania, w kolejnych liniach leczenia przed otrzymaniem leczenia systemowego można rozważyć dziegcie i cygnolinę. [39, 49]. Przy czym należy zaznaczyć, iż dziegcie i cygnolina są metodami leczenia, które zazwyczaj nie są akceptowalne przez pacjenta ze względu na złe właściwości kosmetyczne (nieprzyjemny zapach, brudzenie odzieży i przebarwienia skóry). Dodatkowo, dziegcie mogą wywoływać działanie kancerogenne. [51]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. [44] kortykosteroidy do stosowania na skórę są finansowane aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej w trzech grupach limitowych:

- Grupa limitowa: 55.0 *Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania: hydrokortyzon;*
- Grupa limitowa: 56.0 *Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania: klobetazol, flutykazon, mometazon;*
- Grupa limitowa: 18.3 *Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę.*

Hydrokortyzon finansowany w ramach grupy limitowej 55.0 jest steroidem o słabym działaniu i w postaci roztworu na skórę jest wskazany w leczeniu łuszczycy zadawnionej. Ponadto według opinii eksperta medycznego nie jest on stosowany w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

A zatem, biorąc pod uwagę powyższe informacje należy rozważyć, jako technologię alternatywną preparaty z grup limitowych 56.0 i 18.3.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [44] flutykazon i mometazon są refundowane wyłącznie w postaci maści i kremu, czyli nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. Jedynie klobetazol w postaci roztworu na skórę oraz preparat złożony w postaci żelu składający się z analogu witaminy D i betametazonu są refundowanymi preparatami stosowanymi w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne leczenia łuszczyicy owłosionej skóry głowy, refundację leków w Polsce oraz specyfikę ocenianego produktu leczniczego (preparat złożony), jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano: preparat złożony w postaci analogu witaminy D i betametazonu oraz klobetazol w postaci roztworu.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty uzasadniające wybór komparatorów.

Tabela 1 Uzasadnienie wyboru komparatora.

Komparatory	Uzasadnienie
Kalcypotriol w połączeniu z dipropionanem betametazonu	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Jedyny preparat złożony refundowany w Polsce w leczeniu łuszczyicy owłosionej skóry głowy.</u> ❖ Wskazywany przez wytyczne kliniczne. ❖ Rekomendowany przez ekspertów medycznych doświadczonych w leczeniu łuszczyicy owłosionej skóry głowy. ❖ Najczęściej stosowany przez pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy [42]. ❖ Zawiera tę samą substancję czynną co oceniana interwencja.
Klobetazol	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Stanowi obecnie aktualną praktykę kliniczną w Polsce (na podstawie opinii eksperta medycznego).</u> ❖ Rekomendowany jest przez eksperta medycznego doświadczonego w leczeniu łuszczyicy owłosionej skóry głowy. ❖ Jest aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0) w Polsce. ❖ Zgodność wskazania rejestracyjnego z wnioskowanym wskazaniem dla obu interwencji. ❖ Taka sama postać podania obu interwencji (roztwór na skórę). ❖ Niski koszt leczenia.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [52, 59], jak i zalecenia wytycznych AOTMIIT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinią eksperta medycznego).

5.2.4. Efekty zdrowotne (0)

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

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

5.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [52] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

5.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy dla porównania BET/SAL vs KLO oraz 60-cio tygodniowy dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (ze względu na różną długość cyklu leczenia BET/SAL – 3 tygodnie i KAL/BET- 4 tygodnie). Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Pomimo, że oceniane interwencje są stosowane do krótkotrwałego użytku (maksymalnie do 3-4 tygodni [11, 13, 12]), roczny horyzont czasowy jest najbardziej odpowiedni, aby uchwycić pełny wpływ leczenia uwzględniający nawroty choroby.

Okres jednego roku lub 60 tygodni umożliwia, zatem odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów i efektów porównywanych interwencji. Przeprowadzanie analiz ekonomicznych z założeniem rocznego horyzontu czasowego jest powszechne dla ocenianej jednostki chorobowej [1, 53].

Należy jednakże podkreślić, że w przypadku porównania BET/SAL z KAL/BET zastosowano horyzont czasowy równy 60 tygodni w celu ustalenia takiego samego okresu dla pomiaru efektów i kosztów. Ze względu na różną długość pojedynczego cyklu w modelu dla ramienia BET/SAL (3 tyg.) oraz KAL/BET (4 tyg.) przyjęto wartość horyzontu czasowego równą 60 tygodni (jest to najmniejsza wspólna wielokrotność liczb 3 i 4 większa od 52).

Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową (rozdział 10.1).

5.5. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy dla porównania BET/SAL vs KLO nie przekracza jednego roku, dlatego też nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [2], natomiast dla porównania BET/SAL vs KAL/BET, w którym to horyzont czasowy wynosi 60 tygodni dyskontowanie zostało uwzględnione (horyzont przekracza 1 rok). W ramach analizy wrażliwości, w której testowano dłuższy horyzont czasowy analizy (2 oraz 5 lat) również uwzględniono dyskontowanie ze stopą dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.6. Próg opłacalności [3]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [59] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.) [59].

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

Tym samym kwota 130 002 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [52].

5.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku *Sabetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml.

Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w zakresie wskazań objętych refundacją – łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych
Poziom odpłatności	50%*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	<i>Sabetan</i> [®] , roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml – 18,00 PLN <i>Sabetan</i> [®] , roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 100 ml – 36,00 PLN
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [59]

Zgodnie z wnioskami refundacyjnymi założono umieszczenie leku *Sabetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu leczenie łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz wydawanego pacjentom z 50% odpłatnością do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu, 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: „50%” – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni [59]. Wg ChPL należy unikać stosowania produktu leczniczego *Salbetan*[®] długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie [11], tj. poniżej 30 dni), a zatem analizowana interwencja spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [59].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [59] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Obecnie nie ma grupy limitowej, w której znajdowałby się produkt złożony o tej samej nazwie międzynarodowej, co rozważany w analizie (betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym).

Jedynie w grupie limitowej 18.3 znajduje się betametazon, jednakże w połączeniu z analogiem witaminy D₃ i już sama nazwa grupy limitowej 18.3 jest skonstruowana w ten sposób, że będą tam trafiały produkty złożone, w skład, których wchodzi witamina D i jej analogi. Ponadto BET/SAL ma odmienny mechanizm działania niż KAL/BET.

BET/SAL w postaci roztworu wskazany jest w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, natomiast klobetazol (grupa limitowa 56.0) w postaci roztworu w: *leczeniu miejscowym chorób zapalnych owłosionej głowy, reagujących na leczenie steroidami, takich jak: łuszczyca; trudne w leczeniu postaci wyprysku, których dotychczas stosowane leczenie słabszymi steroidami okazało się nieskuteczne.* Klobetazol częściowo posiada to samo wskazanie co BET/SAL. Analiza kliniczna wykazała, że BET/SAL ma podobną skuteczność co klobetazol w punkcie końcowym odpowiedź na leczenie, natomiast przewyższa klobetazol w redukcji świądu powiązanego ściśle z jakością życia pacjentów [40]. Dla tego punktu końcowego BET/SAL wykazuje numeryczną wyższość w porównaniu z KLO. Otrzymane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji. Ponadto BET/SAL należy do grupy wg Klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC): D07XC01 „Kortykosteroidy o silnym działaniu, inne kombinacje”, a klobetazol: D07AD01 „Kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu (grupa IV)”. Należy podkreślić również, że mechanizm działania BET/SAL jest poszerzony o właściwości kwasu salicylowego, który działa złuszcząco i przeciwzapalnie, a także działa słabo przeciwbakteryjnie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, patogenne drożdżaki, dermatofity i pleśnie. [11] Działanie keratolityczne kwasu salicylowego jest wynikiem bezpośredniego wpływu na międzykomórkowe struktury adhezyjne lub desmosomy, co przyspiesza proces złuszczenia i przez to ułatwia wchłanianie kortykosteroidu. [11]

Podsumowując powyższą argumentację produkt *Salbetan*[®] kwalifikuje się do nowej grupy limitowej.

Poniżej zestawiono argumenty mówiące za lub przeciw utworzeniu nowej/wspólnej (56.0) grupy limitowej dla BET/SAL.

Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [59]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej		
Ta sama nazwa międzynarodowa	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	BET/SAL i KLO mają inne nazwy międzynarodowe
Inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	BET/SAL i KLO mają inne nazwy międzynarodowe. BET/SAL ma dodatkowo działanie przeciwświądowe (wyższość istotna statystycznie w redukcji świądu) oraz odmienny mechanizm działania (BET/SAL wzbogacony o właściwości keratolityczne).

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej		
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Mechanizm działania rozpatrywanych substancji czynnych jest odmienny (BET/SAL wzbogacony o działanie keratolityczne) oraz osiągany jest istotnie statystycznie wyższy efekt zdrowotny w grupie BET/SAL w postaci redukcji świądu.
Argument za kwalifikacją do oddzielnej grupy limitowej		
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak różnic w drodze podania i postaci farmaceutycznej leków - zarówno KLO (znajdujący się w grupie 56.0) jak i BET/SAL jest w postaci roztworu na skórę

6. Ocena wyników zdrowotnych

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [40], na podstawie którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo BET/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych.

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

6.1. Skuteczność kliniczna

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs klobetazol

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 opublikowane, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem (*Hillström 1982*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji (BET/SAL vs KLO) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy definiowana, jako wyleczenie, poprawa lub niepowodzenie leczenia. Zgodnie z opinią eksperta medycznego odpowiedź na leczenie jest najważniejszym punktem końcowym z punktu widzenia zarówno lekarza jak i samego pacjenta.

W badaniu *Hillström 1982* analizowano również poprawę zmian łuszczycowych w tym świąd skóry. Z uwagi na to, że świąd ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, należy zwracać uwagę na ocenę nasilenia świądu u pacjentów z łuszczycą. [41] Co potwierdza również ekspert medyczny, twierdząc, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia. [39]

W związku z powyższym badanie włączone do analizy klinicznej będzie podstawą analizy efektywności kosztowej.

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla BET/SAL w postaci roztworu na skórę, w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, dowiedziono, iż leczenie BET/SAL wiązało się z większą częstością uzyskania całkowitego wyleczenia po 3 tyg. terapii niż stosowanie KLO (84% vs

60%). Jednak obliczony parametr korzyści względnej nie wykazał istotności statystycznej wyników. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność populacji badania. W grupie BET/SAL nie odnotowano przypadków niepowodzenia leczenia. Z kolei u pacjentów przyjmujących KLO u 3 pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia. Obliczony iloraz szans metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej.

- ❖ W badaniu *Hillström 1982* wykazano znamiennie statystycznie silniejsze działanie przeciwsłabowe preparatu BET/SAL po 3 tygodniach leczenia w porównaniu do KLO ($p < 0,05$).

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs kalcyptriol w połączeniu z betametazonem

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośrednich jak i pośrednich porównań analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET.

Zatem w ramach analizy efektywności eksperymentalnej zostało przeprowadzone zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic, (czyli zestawienie danych odrębnych, ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (BET/SAL) oraz uwzględnionego komparatora KAL/BET) w analizowanym wskazaniu (łuszczyca owłosionej skóry głowy), bez ilościowych wskaźników różnic. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi AOTMiT.

W zestawieniu danych zostały uwzględnione wyłącznie wyniki z badań klinicznych dla ramion, które stanowią przedmiot analizy: BET/SAL z badania (*Hillström 1982* [29], *Hillström 1978* [30], *Fredriksson 1976* [23]); KAL/BET z badania (*Jemec 2008* [34], *Kragballe 2009* [36], *van de Kerkhof 2009* [60]). Wszystkie włączone badania (z ramienia BET/SAL oraz KAL/BET) są prospektywnymi, badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Wyjątek stanowi badanie *Kragballe 2009*, które zaprojektowano jako badanie *open-label* czyli pojedynczo zaślepienie. Z zestawienia danych wyłączono badanie *Curley 1990* w ramieniu BET/SAL ze względu na inną definicję punktu końcowego i przedstawienie wyników wyłącznie w formie graficznej (więcej szczegółów w analizie efektywności klinicznej [40]). A zatem, metodologicznie ww. badania są w większości jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Populacja zawarta w badaniach z ramienia BET/SAL jest porównywalna z populacją włączoną do badań dla KAL/BET. Populację włączoną do analizowanych badań klinicznych stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Jedynym zbieżnym punktem końcowym w zakresie oceny skuteczności klinicznej w uwzględnionych badaniach klinicznych jest odpowiedź na leczenie uzyskiwana po 3-4 tyg. terapii ocenianymi interwencjami. Należy jednak podkreślić, iż sposób definiowania ocenianego punktu końcowego nieznacznie różni się pomiędzy badaniami z ramienia BET/SAL, a badaniami z ramienia KAL/BET. Wyniki dla odpowiedzi na leczenie w dowodach naukowych dla BET/SAL analizują osobno poszczególne jej składowe. Najbardziej zbliżonym punktem końcowym jest wyleczenie („cured”), czyli całkowita remisja objawów i zmian. Z kolei odpowiedź na leczenie definiowana w badaniach dla KAL/BET oprócz braku objawów („absent”) uwzględnia dodatkową składową w postaci uzyskania bardzo łagodnej postaci choroby, zatem możemy spodziewać się przeszacowania wyników w grupie komparatora. Jednak biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia zdecydowano się na przeprowadzenie analizy zbiorczej dla ww. punktu końcowego z badań: z ramienia BET/SAL i ramienia KAL/BET przyjmując podejście konserwatywne faworyzujące oceniany komparator względem ocenianej interwencji

- ❖ Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności eksperymentalnej wskazuje, że w grupie ocenianej interwencji (BET/SAL) odpowiedź na leczenie (wyleczenie) po 3-4 tyg. terapii uzyskało 81,7% pacjentów. W grupie komparatora (KAL/BET) analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną, jako brak objawów lub łagodna postać choroby.

6.2. Bezpieczeństwo

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs klobetazol

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla BET/SAL podawanego w postaci roztworu dwa razy dziennie wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do klobetazolu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

- ❖ U trzech pacjentów (2 w grupie KLO i 1 w grupie BET/SAL) zaobserwowano zdarzenie niepożądane w czasie trwania badania: W grupie KLO 1 pacjent (z wcześniejszą historią wystąpienia swędzenia po miejscowym stosowaniu terapii kortykosteroidami) przerwał leczenie po 4 dniach w związku z zaostrzeniem się świądu. Z kolei u innego pacjenta rozwinął się trądzik. W grupie BET/SAL u 1 pacjenta odnotowano zapalenie mieszków włosowych. Obliczone ryzyko względne nie wykazuje istotności statystycznej.
- ❖ W badaniu *Hillström 1982* poddano ocenie poziom stężenia kortyzolu w osoczu po zastosowaniu analizowanych interwencji. Poziom kortyzolu w osoczu oceniono u 17 pacjentów (8-BET/SAL i 9-KLO) biorących udział w badaniu. Przed włączeniem do badania poziom stężenia kortyzolu był poniżej normy u 7 pacjentów, gdzie u 4 z nich w trakcie leczenia poziom kortyzolu w osoczu zmniejszył się. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w poziomie

stężenia kortyzolu w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych pod koniec trwania leczenia.

- ❖ W grupie pacjentów leczonych BET/SAL nie utracono żadnego pacjenta z badania. Natomiast w grupie KLO utracono 2 pacjentów. Obliczony iloraz szans metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs kalcypotriol w połączeniu z betametazonem

Wyniki dla profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych dla KAL/BET zostały przedstawione wyłącznie dla 8 tyg. okresu obserwacji. Biorąc pod uwagę zalecany czas trwania leczenia KAL/BET (4 tyg.) w łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz możliwość przeszacowania wyników na korzyść ocenianej interwencji (BET/SAL) względem komparatora w analizie bezpieczeństwa zostały przedstawione wyniki wyłączenie dla BET/SAL.

- ❖ Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym podawanym w postaci roztworu na skórę charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. W żadnym z analizowanych badań klinicznych nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znikoma. Ponadto, preparat BET/SAL cechował się się wysoką akceptowalnością kosmetyczną (*Hillström 1978*).

6.3. Jakość życia

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

Każda choroba dermatologiczna, która w widoczny sposób zmienia wygląd skóry, powoduje reakcję psychologiczną pacjenta. Reakcja ta ma znaczący wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Osoby ze zmianami skórными postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne, mają zaniżoną samoocenę. Objawy somatyczne takie jak: świąd, pieczenie skóry, czy jej bolesność, są przyczyną wywołującą u chorych negatywne emocje i odczucia takie jak rozdrażnienie, przygnębienie, poczucie bezsilności, a tym samym mają wpływ na obniżenie jakości życia. Nie może dziwić istotny statystycznie związek jakości życia z odczuwanym świądem – silny świąd wiąże się z niższą oceną jakości życia – co zostało wykazane w kilku doniesieniach naukowych m.in. *Hawro [28]*, *de Korte 2004 [19]* czy *Bronikowskiej-Kolasy 2008 [8]*.

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [40] oceniających BET/SAL, nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak EQ-5D czy SF-36. Jedynie w badaniu *Kragballe 2009* (publikacja *Ortonne 2009 [45]*) oceniano jakość życia pacjentów przy użyciu skali SF-36 dla interwencji KAL/BET, co posłużyło w kalkulacji wag użyteczności w skali SF-6D

w odnalezionych analizach ekonomicznych, z których zaczerpnięto dane do modelu (szczegóły w rozdziale 8.3.1.3).

6.4. Technika analityczna

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

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

W przypadku, gdy porównywane technologie dają różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie wytyczne AOTMiT [2] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność. W randomizowanym badaniu *Hilstrom 1982* [29] oceniającym skuteczność BET/SAL w postaci roztworu, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w redukcji świądu na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (KLO). Świąd jest istotnym klinicznie [39] punktem końcowym, mającym bezpośredni wpływ na jakość życia chorego [38]. Z tego względu zastosowaną techniką analityczną dla porównania BET/SAL vs KLO w analizie ekonomicznej była analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-utility analysis*, CUA). W przypadku porównania BET/SAL z KAL/BET nie była możliwa porównawcza analiza statystyczna wyników z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [40], dlatego też w analizie ekonomicznej zestawiono jedynie koszty i efekty zdrowotne (miarą wyników zdrowotnych było QALY ze względu na istotny wpływ rozważanej jednostki chorobowej na jakość życia).

Miara wyników zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) w przypadku porównania z KLO oraz w postaci współczynnika użyteczności kosztów, CUR (ang. *Cost-Utility Ratio*) w przypadku zestawienia wyników BET/SAL z KAL/BET.

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania BET/SAL vs KLO. Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej

terapii (BET/SAL) i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych (KAL/BET oraz KLO) pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Odniesienie do Art.13

Zgodnie z Art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w Art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W przypadku analizowanego leku w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [36]. Analiza kliniczna [40] zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku BET/SAL w postaci roztworu na skórę nad KLO w postaci roztworu na skórę (*Hilström 1982 [29]*).

7. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem łuszczycy owłosionej skóry głowy z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu;
- ❖ koszty kalcyptriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu;
- ❖ koszty klobetazolu w postaci roztworu na skórę;
- ❖ koszty leczenia systemowego;
- ❖ koszty wizyt ambulatoryjnych.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 11 września 2017 roku. Koszty uwzględnionych GKS zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [44].

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu 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.

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

Jedynie GKS w postaci płynnej lub na podłożu żelowym są odpowiednie do leczenia owłosionej skóry głowy, z tego względu do kalkulacji kosztów będą brane pod uwagę wyłącznie preparaty w tejże postaci.

Nie uwzględniono również kosztów pośrednich, mimo, że łuszczyca generuje koszty związane z utratą produktywności [41], jednakże nie są one różniące dla porównywanych interwencji. Okresy remisji i aktywności choroby są porównywalne dla rozważanych interwencji.

7.1. Koszty betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę (lek *Salbetan*[®]) nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [44]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Salbetan*[®] będzie finansowany w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych od marca 2018 r.

Cenę hurtową preparatu *Salbetan*[®] w postaci roztworu na skórę 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 [43] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [59].

Tabela 4 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Salbetan*[®]

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>Salbetan</i> [®] , (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml	■	■	■	[firma Zlecająca, 43, 59]
<i>Salbetan</i> [®] , (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml	■	■	■	

op. – opakowanie

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Salbetan*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [59] przy założeniu, że preparat *Salbetan*[®] będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej, a podstawę limitu stanowić będzie produkt *Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg +20 mg)/g zawierający 100 ml BET/SAL. Produkt BET/SAL będzie wydawany z 50% odpłatnością pacjenta do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania. Ponieważ dla leków podawanych na skórę nie ma ustalonego DDD (tj. dziennej dawki dobowej [5]) w celu wyznaczenia wielkości podstawy limitu wykorzystano jednostkę opakowania (ml).

Tabela 5 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Salbetan*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Salbetan</i> [®] , (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml	■	■	■	■	■
<i>Salbetan</i> [®] , (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml	■	■	■	■	■

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [14, 40] produkt *Salbetan*[®] stosujemy dwa razy na dobę. Zgodnie z ogólną zasadą, czas trwania leczenia należy ograniczać do najkrótszego możliwego okresu, a dawkowanie – do najmniejszej możliwej dawki. Na zmienioną chorobowo skórę należy nanieść ciekłą warstwę roztworu. Czas stosowania produktu nie może być dłuższy niż 3 tygodnie. Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej (szczegóły w rozdziale 7.7.).

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w zależności od perspektywy analizy. Skalkulowano również średni koszt za ml uwzględniając udział w rynku opakowania 100 ml oraz 50 ml (47% vs 53%) analogiczny jak ma to miejsce dla produktu referencyjnego (*Belosalic*[®]) zawierającego tę samą substancję czynną reprezentującego wielkości opakowań 50 oraz 100 ml na podstawie danych IMS za okres I-VI 2017 r. (szczegóły kalkulator *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm*).

Tabela 6 Koszty jednostkowe BET/SAL w postaci roztworu na skórę w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 ml]		Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy BET/SAL [PLN/ml]; 50 ml	██████████	██████████	[43, 59]
Koszt jednostkowy BET/SAL [PLN/ml]; 100 ml	██████████	██████████	[43, 59]
Średnia ważona udziałem opakowań w sprzedaży	██████████	██████████	[43, 59], dane IMS za okres I-VI 2017

7.2. Koszty kalcyptriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu

W ramach grupy limitowej „18.3. Witamina D i jej analogi – kalcyptriol w połączeniu z kortykosteroidami do stosowania na skórę” aktualnie jest dostępna jedna substancja złożona – kalcyptriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu. KAL/BET refundowany jest zarówno w leczeniu łuszczycy umiejscowionej na skórze gładkiej, jak i na owłosionej skórze głowy.

Tabela 7 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających KAL/BET w postaci żelu [44]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
Daivobet®, żel, (50 µg+0,5 mg)/g, 1 but. po 30 g	88,08	84,03	30%	29,26	58,82
Daivobet®, żel, (50 µg+0,5 mg)/g, 1 but po 60 g	168,06	168,06	30%	50,42	117,64

Daivobet® żel należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy. Zazwyczaj 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza w leczeniu owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiada zawartości jednej łyżeczki).[14]. Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zamieszczono w rozdziale 7.7.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe KAL/BET w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy. Skalkulowano również średni ważony udziałami w rynku poszczególnych opakowań KAL/BET koszt za g. Udziały w rynku oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań przeliczonych na liczbę zrefundowanych g za okres 11.2016-05.2017 roku. Szczegóły w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsx*, arkusz „Koszty”).

Tabela 8 Koszty jednostkowe KAL/BET w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Udziały w rynku poszczególnych opakowań na podstawie danych DGL za okres 11.2016-05.2017 r.	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Daivobet®, żel, (50 µg+ 0,5 mg)/g, 1 but. po 30 g	50,40%	1,961	2,936	[44,42]
Daivobet®, żel, (50 µg+ 0,5 mg)/g, 1 but po 60 g	49,60%	1,961	2,801	
Średni ważony koszt jednostkowy [PLN/g]		1,961	2,869	

7.3. Koszty klobetazolu w postaci roztworu na skórę

W ramach grupy limitowej „56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania” [44] finansowany jest klobetazol w postaci roztworu na skórę. Klobetazol jest kortykosteroidem o bardzo silnym działaniu przeznaczonym do stosowania miejscowego.

Tabela 9 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających klobetazol w postaci roztworu na skórę [44]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 25 ml	11,26	8,85	50%	6,84	4,43
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	21,66	17,69	50%	12,82	8,85
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	18,89	17,69	50%	10,05	8,85
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	18,94	17,69	50%	10,10	8,85
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 25 ml	9,32	8,85	50%	4,90	4,43

Zgodnie z dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [40] produkt *Dermovate*® w postaci roztworu stosujemy 2 razy na dobę aż wystąpi poprawa, przez okres 3 tygodni (dawkowanie zgodne z ChPL [12]). Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zamieszczono w rozdziale 7.7.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe klobetazolu w postaci roztworu w zależności od perspektywy analizy. Skaikulowano również średni ważony udziałami w rynku poszczególnych opakowań klobetazolu koszt za ml. Udziały w rynku oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań przeliczonych na liczbę zrefundowanych ml za okres 2017 roku. Szczegóły w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm*, arkusz „Koszty”)

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe klobetazolu w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 10 Koszty jednostkowe klobetazolu w postaci roztworu na skórę w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Udziały w rynku poszczególnych opakowań na podstawie danych sprzedażowych za okres 2017 r.	Koszt jednostkowy [PLN/1 ml]			Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna	
<i>Dermovate</i> ®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 25 ml	9%	0,177	0,273	0,450	[42, 44]
<i>Dermovate</i> ®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	84%	0,177	0,256	0,433	

Parametr	Udziały w rynku poszczególnych opakowań na podstawie danych sprzedażowych za okres 2017 r.	Koszt jednostkowy [PLN/1 ml]			Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna	
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	4%	0,177	0,201	0,378	
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	1%	0,177	0,202	0,379	
Dermovate®, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 25 ml	1%	0,177	0,196	0,373	
Średni ważony koszt za ml		0,177	0,254	0,431	

7.4. Koszty leczenia systemowego

Obecnie w Polsce w ramach leczenia systemowego refundowane są preparaty zawierające trzy substancje: metotreksat (MTX), cyklosporyna (CSC) i acytretyna (ACYT).

Tabela 11 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających metotreksat, cyklosporynę i acytretynę do stosowania doustnego [44]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Udział w rynku (na podstawie liczby sprzedanych mg w okresie 01.2016-12.2016 w oparciu o dane DGL)	Koszt za mg [PLN]/mg	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]/mg
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg; 50 szt.	11,47	10,68	ryczałt	18%	0,09	0,04
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg; 50 szt.	21,80	21,36	ryczałt	14%	0,09	0,04
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg; 50 szt.	41,44	41,44	ryczałt	40%	0,08	0,04
Metotab, tabl., 2,5 mg; 100 tabl.	21,36	21,36	ryczałt	2%	0,09	0,04
Metotab, tabl., 7,5 mg; 100 tabl.	59,09	59,09	ryczałt	4%	0,08	0,04
Metotab, tabl., 10 mg; 100 tabl.	77,30	77,30	ryczałt	5%	0,08	0,03
Trexan, tabl., 2,5 mg; 100 szt.	21,81	21,36	ryczałt	10%	0,09	0,04
Trexan, tabl., 10 mg; 100 szt.	79,16	79,16	ryczałt	7%	0,08	0,04
Średni koszt metotreksatu za mg					0,085	0,041
Cyclaid, kaps. mleklike, 25 mg; 50 szt.	67,13	67,03	ryczałt	3%	0,05	0,05
Cyclaid, kaps. mleklike, 50 mg; 50 szt.	134,06	134,06	ryczałt	8%	0,05	0,05
Cyclaid, kaps. mleklike, 100 mg; 50 szt.	268,47	268,12	ryczałt	13%	0,05	0,05

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Udział w rynku (na podstawie liczby sprzedanych mg w okresie 01.2016-12.2016 w oparciu o dane DGL)	Koszt za mg [PLN]/mg	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]/mg
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg; 50 szt.	67,18	67,03	ryczałt	7%	0,05	0,05
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg; 50 szt.	134,12	134,06	ryczałt	23%	0,05	0,05
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg; 50 szt.	268,53	268,12	ryczałt	38%	0,05	0,05
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg; 50 szt.	97,60	67,03	ryczałt	1%	0,08	0,05
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg; 50 szt.	172,53	134,06	ryczałt	4%	0,07	0,05
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg; 50 szt.	334,87	268,12	ryczałt	3%	0,07	0,05
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg; 60 szt.	55,86	32,17	ryczałt	0%	0,09	0,05
Średni koszt cyklosporyny za mg					0,055	0,053
Acitren, kaps. twarde, 10 mg; 30 szt.	54,28	46,83	ryczałt	2%	0,18	0,15
Acitren, kaps. twarde, 10 mg; 100 szt.	163,29	156,10	ryczałt	8%	0,16	0,15
Acitren, kaps. twarde, 25 mg; 30 szt.	124,60	117,08	ryczałt	12%	0,17	0,15
Acitren, kaps. twarde, 25 mg; 100 szt.	390,26	390,26	ryczałt	19%	0,16	0,15
Neotigason, kaps., 25 mg; 100 szt.	390,26	390,26	ryczałt	37%	0,16	0,15
Neotigason, kaps., 10 mg; 100 szt.	163,29	156,10	ryczałt	11%	0,16	0,15
Neotigason, kaps., 10 mg; 30 szt.	54,28	46,83	ryczałt	3%	0,18	0,15
Neotigason, kaps., 25 mg; 30 szt.	124,60	117,08	ryczałt	8%	0,17	0,15
Średni koszt acytretyny za mg					0,161	0,152

Dawkowanie w leczeniu systemowym oparto na charakterystykach produktów zawierających poszczególne substancje stosowane w leczeniu systemowym [14, 15, 16]. Udział poszczególnych leków w terapii systemowej łuszczycy określono na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Szepietowski 2009 [57].

Poniżej przedstawiono zużycie leków oraz koszty leczenia systemowego na cykl w modelu w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 12 Koszty leczenia systemowego w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Zużycie leku (zgodnie z ChPI) (mg na cykl ²)	Udział w terapii systemowej	Koszt terapii systemowej na cykl [PLN/cykl]		Źródła danych
			Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	
metotreksat	70 mg (10-25 mg na tydzień)	35,19%	5,94	2,85	[44, 14, 15, 16]
cyklosporyna	7 350 2,5-5 mg/kg ² mc na dobę	35,19%	403,77	386,24	
acytretyna	1 050 25-50 mg/dobę	29,63%	168,70	160,05	
Średni ważony koszt leczenia systemowego na cykl			194,14/4 tyg.	184,34/4 tyg.	
			145,60/3 tyg.	138,26/3 tyg.	

* cykl równy 4 tyg.; ² założono średnią masę ciała pacjentów równą 70 kg

7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla BET/SAL podawanego w postaci roztworu dwa razy dziennie wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do klobetazolu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym podawanym w postaci roztworu na skórę charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. W żadnym z analizowanych badań klinicznych nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znikoma.

Z uwagi na powyższe nie uwzględniono tej kategorii kosztów w analizie.

7.6. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Wg opinii eksperta medycznego pacjenci w przypadku braku skuteczności terapii oraz wystąpienia nawrotu choroby zgłaszają się na wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wizyty realizowane będą w ramach świadczenia „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.

Tabela 13 Koszt wizyt ambulatoryjnych w przypadku wystąpienia nawrotu lub braku skuteczności terapii

Parametr	Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Wizyta w poradni dermatologicznej	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 5.30.00.0000011	33	1,00	33,00	[62, 63, 64]

* cena punktu rozliczeniowego obowiązująca od 1.X.2017 r. [62]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.7. Zużycie leków

W badaniu klinicznym *Hilström 1982* [29] włączonym do analizy efektywności klinicznej [40] podano informacje dotyczące średniego zużycia BET/SAL (informacje dostępne dla 8 pacjentów) oraz KLO (informacje dostępne dla 9 pacjentów) na tydzień oraz czasu trwania terapii. Na tej podstawie skalkulowano średnią liczbę zużytych jednostek (ml) na rzut leczenia dla BET/SAL oraz KLO - 166,18 ml. Skalkulowano również minimalne i maksymalne średnie zużycie na rzut leczenia biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego oraz dane zawarte w ChPL i badaniach klinicznych dla BET/SAL i KLO: 125,0 - 283,2 ml. Szczegóły przedstawiono w załączniku (Rozdział 15.6).

W badaniach klinicznych *Jemec 2008*, *Kragballe 2009* oraz *van de Kerkoef 2009* podano średnie dawkowanie na pacjenta po okresie 8 tygodni lub w przypadku *Kragballe 2009* na tydzień terapii. Na tej podstawie skalkulowano średnie dawkowanie na cykl modelu dla KAL/BET wynoszące 73,82 g na 4 tyg. i 55,36 g na 3 tyg. Skalkulowano również minimalne i maksymalne średnie zużycie na rzut leczenia biorąc pod uwagę opinię eksperta medycznego oraz dane zawarte w ChPL i badaniach klinicznych dla KAL/BET: 70,0 g- 112,0 g. Szczegóły przedstawiono w załączniku (Rozdział 15.6).

Tabela 14 Zużycie poszczególnych leków na cykl leczenia

Parametr	Liczba ml/g płynu/żelu na cykl leczenia			Źródło
	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	
BET/SAL w postaci roztworu	166,18	125,00	278,40	[11, 12, 13, 29, 34, 36, 39, 60]
KAL/BET w postaci żelu	73,82	70,00	112,00	
KLO w postaci roztworu	166,18	125,00	278,40	

8. Modelowanie

8.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy skonstruowano dwa modele decyzyjne Markowa z rocznym horyzontem czasowym dla porównania BET/SAL vs KLO i 60-cio tygodniowym dla porównania BET/SAL vs KAL/BET. Zostały one oparte na badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [40] (*Hilstrom 1982* [29], *Fredriksson 1976* [23], *Hilstrom 1978* [30], *van de Kerkhof 2009* [60], *Jemec 2008* [34], *Kragballe 2009* [36]), w których populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej w ChPL oraz wniosku refundacyjnym. Pozostałe dane dotyczące efektywności klinicznej (nawroty choroby, odpowiedź na leczenie III linii leczenia (leczenie systemowe)) pochodzą z publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu (szczegóły rozdział 8.3.1.2).

Model uwzględniał siedem stanów zdrowia: „I rzut leczenia”, „remisja”, „II rzut leczenia”, „remisja II rzut”, „III rzut leczenia”, „remisja III rzut leczenia” oraz „brak odpowiedzi na leczenie”. W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść opisanymi w rozdziale 8.3.1.2 dotyczącym parametrów uwzględnionych w modelu.

Skonstruowano osobne modele dla porównywanych strategii terapeutycznych:

- betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę *versus* kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu,
- betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę *versus* klobetazol w postaci roztworu na skórę.

Populację docelową w modelu stanowili pacjenci powyżej 18 r.ż. z łuszczycą owłosionej skóry głowy. W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia miejscowego w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi.

Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez eksperta medycznego (taki schemat postępowania jest wykorzystywany w polskich ośrodkach). Ponadto w analizie ekonomicznej dla leku *Dalvobet*[®] stosowanego w analizowanym wskazaniu, która została oceniona przez AOTMiT w 2014 r. schemat modelu jest podobny [4].

Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 tygodni (tj. 21 dni). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych (całkowite wyleczenie) oraz jest zgodny z maksymalnym okresem stosowania ocenianej interwencji [11, 12, 29, 30, 23]. Dla ramienia KAL/BET ustalono długość cyklu na poziomie 4 tygodni (tj. 28 dni). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych (całkowite wyleczenie lub bardzo łagodna postać choroby) oraz jest zgodny z maksymalnym okresem stosowania ocenianej interwencji na owłosioną skórę głowy [13, 34, 36, 60].

W modelach uwzględniono następujące zdarzenia zdrowotne:

- „I rzut leczenia” – stan początkowy w modelu; pacjent, u którego zastosowano terapię betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL), kłobetazolem (KLO) lub (KAL/BET) uzyskuje odpowiedź na leczenie i trafia do stanu remisja. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie następuje zmiana terapii na II rzut leczenia – dla porównania BET/SAL vs KLO jest to KAL/BET, a dla porównania BET/SAL vs KAL/BET jest to KLO. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „remisja” i „II rzut leczenia”.
- „Remisja” – pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku odpowiedzi na leczenie za pomocą I rzutu leczenia (BET/SAL, KLO lub KAL/BET). Przebywają w tym stanie dopóki nie nastąpi u nich nawrót choroby i powrót do leku, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą odpowiedź na leczenie tj. BET/SAL, KLO lub KAL/BET. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „I rzut leczenia” w przypadku wystąpienia nawrotu i „remisja”.
- „II rzut leczenia” do tego stanu trafiają pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie BET/SAL, KLO lub KAL/BET w I rzucie leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie następuje zmiana terapii na III rzut leczenia – leczenie systemowe (MTX, CSC lub ACYT). Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „Remisja II rzut leczenia” i „III rzut leczenia”.
- „Remisja II rzut leczenia” – pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku odpowiedzi na leczenie za pomocą II rzutu leczenia (KLO dla porównania BET/SAL vs KAL/BET lub KAL/BET dla porównania BET/SAL vs KLO). Przebywają w tym stanie dopóki nie nastąpi u nich nawrót choroby i powrót do leku, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą odpowiedź na leczenie II rzutu tj. KLO lub KAL/BET. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „II rzut leczenia” w przypadku wystąpienia nawrotu i „remisja II rzut leczenia”.
- „III rzut leczenia” do tego stanu trafiają pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie KLO (dla porównania BET/SAL vs KAL/BET) lub KAL/BET (dla porównania BET/SAL vs KLO) w II rzucie leczenia.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie III rzutu (terapia systemowa) po 4 cyklach modelu (12 tygodniach terapii) następuje przejście do stanu „brak odpowiedzi na leczenie”. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „Remisja III rzut leczenia”, „III rzut leczenia” (możliwe tylko dla pierwszych 4 cykli po trafieniu do stanu „III rzut leczenia”) oraz „Brak odpowiedzi na leczenie” (po braku odpowiedzi na leczenie systemowe po 4 cyklach modelu tj. 12 tygodniach terapii systemowej).

- „Remisja III rzut leczenia” – pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku odpowiedzi na leczenie za pomocą III rzutu leczenia (terapii systemowej). Jest to stan absorbujący.
- „Brak odpowiedzi na leczenie” - pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie za pomocą III rzutu leczenia (terapii systemowej). Jest to stan absorbujący. Brak odpowiedzi na terapię III rzutu będzie skutkował brakiem dalszej terapii.

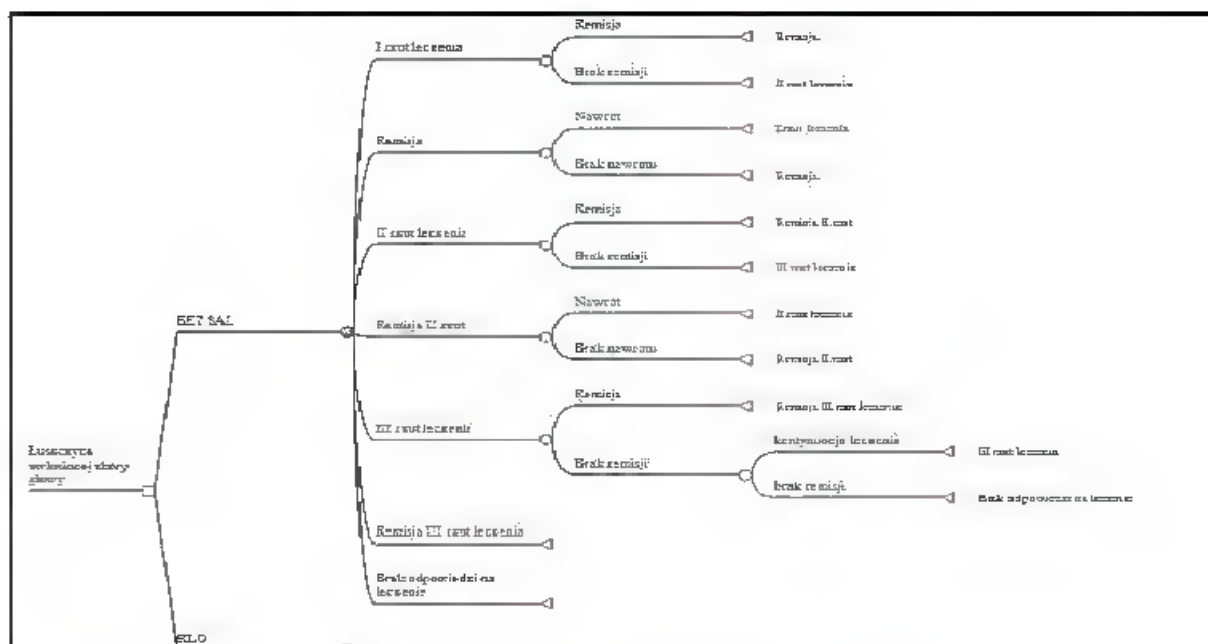


Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [52] skonstruowany model ekonomiczny umożliwi powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano dwa modele w programie *TreeAge Pro* o tej samej strukturze dla porównania BET/SAL vs KAL/BET oraz BET/SAL vs KLO, każdy z możliwością wyboru perspektywy analizy).

8.2. Założenia modelu

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

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model:

Założenia ogólne:

- Model decyzyjny Markowa z rocznym horyzontem czasowym lub 60-cio tygodniowym. Długość jednego cyklu Markowa w modelu ustalono na poziomie 3 tygodni (tj. 21 dni) dla porównania BET/SAL vs KLO. Dla porównania BET/SAL vs KALBET długość cyklu w ramieniu BET/SAL ustalono na poziomie 3 tygodni, a dla ramienia KAL/BET na poziomie 4 tygodni. Długość cyklu jest zgodna z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [40] oceniających efektywność kliniczną betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę stosowanego dwa razy dziennie w porównaniu do klobetazolu w postaci roztworu na skórę stosowanego dwa razy dziennie oraz dla kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu stosowanego raz dziennie.
- Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych dla porównania BET/SAL vs KLO, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku. Dla porównania BET/SAL vs KAL/BET uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (5% i 3,5%), ponieważ horyzont czasowy analizy przekracza okres jednego roku.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.

Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią pacjenci w wieku powyżej 18 r.ż. z łuszczycą owłosionej skóry głowy.
- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem BET/SAL w postaci roztworu dwa razy dziennie lub do klobetazolu w postaci roztworu dwa razy dziennie lub do kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem raz dziennie.
- W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I linii (BET/SAL, KLO) następuje zmiana na KAL/BET [39]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I linii (BET/SAL, KAL/BET) następuje zmiana na KLO [39]. W przypadku braku

odpowiedzi na II rzut leczenia następuje zmiana na leczenie systemowe obejmujące stosowanie metotreksatu, cyklosporyny lub acytretyny.

- W przypadku wystąpienia nawrotu choroby będzie stosowana interwencja, dzięki której uzyskano wcześniejszą poprawę zmiany tj. BET/SAL, KŁO lub KAL/BET [39].
- Wg opinii eksperta medycznego pacjenci w przypadku braku skuteczności terapii oraz wystąpienia nawrotu choroby zgłaszają się na wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [39].

Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty BET/SAL w postaci roztworu na skórę, koszty KŁO w postaci roztworu na skórę, koszty KAL/BET w postaci żelu, koszty leczenia systemowego (MTX, CSC, ACYT) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.
- Schemat postępowania w trakcie terapii miejscowej łuszczycy owłosionej skóry głowy ustalony został na podstawie opinii eksperta medycznego oraz badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [40].
- Długość leczenia BET/SAL i KŁO wynoszącą 3 tygodnie ustalono na podstawie badań *Hilstrom 1982*, *Frekriksson 1976* oraz *Hilstrom 1978*. Okres ten jest zgodny z maksymalnym okresem leczenia BET/SAL i KŁO w ChPL [11, 12]. Przyjęcie maksymalnego okresu leczenia będzie podejściem konserwatywnym.
- Długość leczenia KAL/BET wynosząca 4 tygodnie została ustalona na podstawie badań *van de Kerkhof 2009* [60], *Jemec 2008* [34], *Kragballe 2009* [36]. Okres ten jest zgodny z maksymalnym okresem leczenia KAL/BET w obszarze owłosionej skóry głowy zawartym w ChPL [13]. Przyjęcie maksymalnego okresu leczenia będzie podejściem konserwatywnym.
- W przypadku leczenia systemowego, jako III rzutu leczenia (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) średnią długość leczenia ustalono na podstawie średniej długości obserwacji z badań włączonych do oceny skuteczności leczenia (średnia długość okresu obserwacji, po którym oceniano skuteczność leczenia systemowego wyniósł 14 tyg.; w modelu założono zatem stosowanie 4 cykli modelu tj. 12 tyg.) [54].
- Koszt wizyty w poradni dermatologicznej doliczany jest w modelu w przypadku wystąpienia nawrotu choroby lub w przypadku braku odpowiedzi na leczenie i zmiany leczenia na kolejny rzut. W przypadku leczenia systemowego koszt wizyty w poradni dermatologicznej doliczany jest raz na 4 tygodnie ze względu na potrzebę monitorowania leczenia (np. podczas terapii metotreksatem konieczne jest regularne badanie morfologii, enzymów wątrobowych oraz badań czynności nerek - co najmniej

raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy [14], a podczas terapii cyklosporyną konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi, okresowa kontrola stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby, oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego [15]).

- Zużycie leków zostało skalkulowane w oparciu o badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej [40]. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 7.7.
- Liczba zużytych ml roztworu na skórę na jedno podanie będzie taka sama dla BET/SAL jak i dla KŁO (założenie konserwatywne, mimo, że w badaniu klinicznym *Hillstrom 1982* zużycie leku jest nieco wyższe w ramieniu klobetazolu).
- W analizie podstawowej wykorzystano zużycie jednostek uwzględnionych leków z badań klinicznych, które generowały zakładaną odpowiedź na leczenie. W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

Założenia dotyczące efektów zdrowotnych:

- Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie BET/SAL i KŁO w badanej populacji w okresie 3 tygodni oszacowano na podstawie danych z wieloośrodkowego, randomizowanego badania *Hilstrom 1982* [29]. W badaniu *Hilstrom 1982* całkowita odpowiedź na leczenie wg badacza definiowana była na podstawie skali: Wyleczenie: Całkowita remisja zmian i objawów; Poprawa: Wyraźna – powyżej 70%; Umiarkowana – pomiędzy 30-70%; Niewielka – 30% lub mniej. Niepowodzenie leczenia: brak zmian lub pogorszenie. Wyniki dla całkowitej remisji zmian i objawów przedstawiono dla 1, 2, 3 tyg. okresu obserwacji. Do oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w okresie jednego cyklu modelu zastosowano odsetek pacjentów osiągających wyleczenie tj. całkowitą remisję zmian i objawów po 3 tygodniach obserwacji.
- Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie BET/SAL i KAL/BET w badanej populacji w okresie 3 tygodni i 4 tygodni oszacowano na podstawie danych z prospektywnych, badań z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (za wyjątkiem badania *Kragballe 2009*, w którym zastosowano pojedyncze zaślepienie) przeprowadzone w schemacie grup równoległych: BET/SAL z badań *Hillström 1982* [29], *Hillström 1978* [30] lub *Fredriksson 1976* [23]); KAL/BET z badań *Jemec 2008* [34], *Kragballe 2009* [36] lub *van de Kerkhof 2009* [60].

W badaniach dla BET/SAL całkowita odpowiedź na leczenie wg badacza definiowana była na podstawie skali: Wyleczenie: Całkowita remisja zmian i objawów; Poprawa: Wyraźna – powyżej 70%; Umiarkowana – pomiędzy 30-

70%; Niewielka – 30% lub mniej. Niepowodzenie leczenia: brak zmian lub pogorszenie. Wyniki dla całkowitej remisji zmian i objawów przedstawiono dla 3-4 tyg. okresu obserwacji. Do oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w okresie jednego cyklu modelu zastosowano odsetek pacjentów osiągających wyleczenie tj. całkowitą remisję zmian i objawów po 3 tygodniach obserwacji na podstawie metaanalizy danych.

W badaniach dla KAL/BET kliniczna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) definiowana była, jako brak objawów lub bardzo łagodne objawy. Do oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w okresie jednego cyklu modelu zastosowano odsetek pacjentów osiągających kliniczną odpowiedź na leczenie w ocenie badacza tj. brak objawów lub bardzo łagodne objawy po 4 tygodniach obserwacji na podstawie metaanalizy danych.

- Z uwagi na brak informacji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej dla porównania BET/SAL i KLO dotyczących wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, u których uzyskano wcześniejszą odpowiedź na leczenie, prawdopodobieństwo tego zdarzenia ustalono w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.2).
- W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej dla porównania BET/SAL i KAL/BET jedynie dla ramienia KAL/BET w badaniu *Kragballe* odnaleziono dane dotyczące wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, u których uzyskano wcześniejszą odpowiedź na leczenie. Prawdopodobieństwo tego zdarzenia dla ramienia BET/SAL ustalono w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.2)
- Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie systemowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) oszacowano w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.2).
- Użyteczności stanów zdrowia zależą od wystąpienia odpowiedzi na leczenie tj. poprawy leczonej zmiany, oraz dla porównania BET/SAL vs KLO od zastosowanej terapii, gdyż BET/SAL wpływa istotnie statystycznie na redukcję świądu, który to ma bezpośrednie przełożenie na poprawę użyteczności stanu zdrowia.
- Wartość użyteczności dla ocenianych stanów zdrowotnych w modelu zaczerpnięto z publikacji zidentyfikowanych na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania (szczegóły opisano w rozdziale 8.3.1.3).

8.3. Parametry i dane wejściowe modelu

8.3.1. Parametry efektywności klinicznej

8.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [40] oraz na podstawie, których dokonano modelowania w ocenianej jednostce chorobowej, średnia wieku pacjentów biorących udział w próbie klinicznej dla BET/SAL i KLO wynosiła 36 lat. W badaniach włączonych do oceny efektów zdrowotnych dla BET/SAL vs KAL/BET średnia wieku wynosiła odpowiednio, 36, 47,9, 48,5, 50,8, i mieściła się w zakresie 18-92 lat, (czyli dotyczy populacji dorosłych). W badaniach brali udział chorzy z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Założono, że wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla porównania BET/SAL vs KLO będzie wynosił 36 lat (przyjęto w oparciu o badanie *Hilstrom 1982*), natomiast dla porównania BET/SAL vs KAL/BET - 45,8 lat (przyjęto w oparciu o średnią z badań *Hilstrom 1982*, *Jemec 2008*, *van de Kerkhof 2009*, *Kragballe 2009*).

8.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

8.3.1.2.1. Odpowiedź na leczenie

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs kłobetazol

Na podstawie randomizowanego badania (badanie IIA wg wytycznych AOTMIT [2]) *Hilstrom 1982* [29] skalkulowano prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w okresie 3 tygodni.

Tabela 15 Kalkulacja prawdopodobieństw uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w modelu

Parametr	BET/SAL		KLO		Źródła danych
	n/N	p	n/N	p	
Całkowita odpowiedź na leczenie	21/25	0,84	15/25	0,60	<i>Hilstrom 1982</i> [35]
Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie	4/25	0,16 (=1-0,84)	10/25	0,40 (=1-0,60)	kalkulacja

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; p – prawdopodobieństwa

Obliczony parametr korzyści względnej nie wykazał istotności statystycznej wyników między porównywanymi grupami. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność populacji badania.

Dlatego też w ramach analizy wrażliwości założono odpowiedź na leczenie na podstawie średniej odpowiedzi na leczenie z dwóch ramion – 0,72 $(=(15+21)/50)$ dla BET/SAL i KLO.

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs kalcyptriol w połączeniu z betametazonem

Na podstawie randomizowanych badań (badania IIA wg wytycznych AOTMiT [2]) *Hilstrom 1982* [29], *Hilstrom 1978* [30], *Fredriksson 1976* [23], *Jemec 2008* [34], *van de Kerkhof 2009* [60] oraz *Kragballe 2009* [36] skalkulowano prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w okresie 3 (dla ramienia BET/SAL) i 4 (dla ramienia KAL/BET) tygodni. W celu oszacowania rozrzutu wyników na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie skalkulowano poprzez metaanalizę proporcji danych z poszczególnych badań przy użyciu programu *StatDirect ver. 3*. Szczegóły metodyki i przeprowadzonej metaanalizy zamieszczono w rozdziale 15.7.

Tabela 16 Kalkulacja prawdopodobieństw uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w modelu

Parametr	BET/SAL		Źródła danych	KAL/BET		Źródła danych
	n/N	p		n/N	p	
Całkowita odpowiedź na leczenie	21/25	0,840	<i>Hilstrom 1982</i> [35]	311/567	0,549	<i>Van de Kerkhof 2009</i> [60]
	32/38	0,842	<i>Hilstrom 1978</i> [35]	114/207	0,551	<i>Kragballe 2009</i> [36]
	23/30	0,766	<i>Fredriksson 1976</i> [23]	362/541	0,669	<i>Jemec 2008</i> [34]
Analiza zbiorcza (metaanaliza danych z badań)	76/93	0,808645 (95% CI = 0,723619 to 0,881167)	J.w.; kalkulacja w <i>StatDirect</i>	787/1315	0,591423 (95% CI = 0,504342 to 0,675705)	J.w.; kalkulacja w <i>StatDirect</i>
Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie	17/93	0,183 (=1-0,817)	kalkulacja	528/1315	0,401 (=1-0,599)	kalkulacja

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; p – prawdopodobieństwa

W oparciu o wyniki metaanalizy proporcji danych z badań *Hilstrom 1982* [29], *Hilstrom 1978* [30] oraz *Fredriksson 1976* [23] odpowiedź na leczenie BET/SAL wynosi 80,86% (95% CI = 72,36%; 88,11%). Dla ramienia KAL/BET odpowiedź na leczenie oszacowana na podstawie metaanalizy proporcji danych z badań *Jemec 2008* [34], *van de Kerkhof 2009* [60] oraz *Kragballe 2009* wynosi 59,14% (95% CI = 50,43%; 67,57%).

8.3.1.2.2. Odpowiedź na leczenie II rzutu

W przypadku porównania BET/SAL vs KLO w drugim rzucie leczenia pacjenci będą stosować KAL/BET. Odpowiedź na leczenie KAL/BET zestawiono w Tabela

16. Dla porównania BET/SAL vs KAL/BET w drugim rzucie leczenia zostanie zastosowany KLO. Odpowiedź na leczenie KLO zestawiono w Tabeli 15.

8.3.1.2.3. Odpowiedź na leczenie systemowe

Obecnie w ramach leczenia systemowego w Polsce w łuszczycy refundowane są preparaty zawierające metotreksat, cyklosporynę oraz acytretynę. W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie systemowe przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne w bazie *Medline* przez *PubMed*. Strategię wyszukiwania przeprowadzono do dn. 25.08.2017 r. zamieszczono w rozdziale 15.3 (Tabela 51). W pierwszej kolejności poszukiwano aktualnych przeglądów systematycznych oceniających skuteczność leczenia systemowego w łuszczycy. W procesie wyszukiwania przeglądów dla MET, CYKŁO i ACE zidentyfikowano łącznie 189 abstraktów, wśród których 3 publikacje analizowano w postaci pełnych tekstów. W przypadku odnalezienia aktualnego przeglądu zawierającego dane o odpowiedzi na leczenie w skali PASI dla metotreksatu, cyklosporyny oraz acytretyny zaprzestano dalszego wyszukiwania.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym *Wang 2017* [61] podano informację, że metotraksat, cyklosporyna oraz acytretyna mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycy, ale nie znaleziono opublikowanych badań klinicznych oceniających te substancje w łuszczycy owłosionej skóry głowy. Na tej podstawie można stwierdzić, że nie ma badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia systemowego tylko i wyłącznie w łuszczycy owłosionej skóry głowy. Odnaleziono przegląd systematyczny *Schmitt 2014* [54], z którego to zaczerpnięto dane o odpowiedzi na leczenie dla metotreksatu, cyklosporyny oraz acytretyny (zdefiniowanej jako osiągnięcie co najmniej 75% poprawy względem wartości wyjściowej w skali PASI – PASI 75). Przegląd uwzględniał wszystkie badania RCT opublikowane w postaci pełnych tekstów, które badały skuteczność MTX, CSA, retinoidów (np. acytretyny), estrów kwasu fumarowego, infliksymabu, adalimumabu, alefacept i/lub ustekinumabu w zalecanej dawce terapeutycznej u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Badania, w których nie oceniano punktu końcowego PASI 75 (co najmniej 75% redukcja objawów w skali PASI) zostały wykluczone. Badania przeprowadzone dla terapii skojarzonej i publikacje wtórne (tj. przeglądy) lub w przypadku braku pełnych tekstów (np. listy, streszczenia) zostały wykluczone. Język publikacji został ograniczony do angielskiego i niemieckiego. W ramach przeglądu *Schmitt 2014* zostało przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne w bazach *Medline*, *Medline in Procs*, *Embase* i *Cochrane* od 1 stycznia 2009 (gdyż jest to aktualizacja przeglądu *Schmitt 2008* [55]) do dnia 18 października 2012 r.

Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia odpowiedzi na leczenie po zastosowanym leczeniu systemowym metotreksatem, cyklosporyną lub acytretyną przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku, gdy w przeglądzie *Schmitt 2014* nie było podanych informacji o liczbie pacjentów odpowiadających na leczenie (PASI 75), co umożliwiłoby przeprowadzenie metaanalizy danych z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego sięgano po pełne teksty poszczególnych badań włączonych do przeglądu *Schmitt 2014*.

Tabela 17 Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako osiągnięcie poprawy w skali PASI > 75%) po zastosowanym leczeniu systemowym (MTX, CSA, ACYT)

Badanie	Dawka	Okres obserwacji	Odpowiedź na leczenie (PASI 75)			Źródła danych
			%	n	N	
Metotreksat (MTX)						
<i>Flyström 2008</i>	7,5 mg na tydz.; maksymalnie 15 mg na tydz.	24 tyg.	24%	9	37	[22]
<i>Heydendael 2003</i>	15 mg na tydz.; max 22,5 mg na tydz.	16 tyg.	60%	26	43	[54]
<i>Dogra 2012</i>	10 mg na tydz. + kwas foliowy	12 tyg.	72%	18	25	[17]
<i>Dogra 2012</i>	25 mg na tydz. + kwas foliowy	12 tyg.	92%	24	26	[17]
<i>Revicki 2008</i>	7,5-25 mg na tydz.	16 tyg.	36%	39	110	[54]
<i>Barker 2011</i>	15 mg na tydz.; max 22,5 mg na tydz.	26 tyg.	42%	90	215	[54]
<i>Fallah arani 2011</i>	15 mg na tydz.	12 tyg.	24%	6	25	[20]
Metaanaliza proporcji dla odpowiedzi na leczenie (zakres: min. - max.)*		49,93 % (95% CI = 0,349179 to 0,649553)				
Cyklosporyna (CSC)*						
<i>Laburte 1994</i>	5 mg na kg na dobę, następnie redukcja do 2,5 mg na kg na dobę, w przypadku nawrotu powrót do dawki początkowej	12 tyg.	89%	117	132	[54]
<i>Laburte 1995</i>	2,5 mg na kg na dobę; następnie wzrost dawki do 5 mg na kg na dobę	12 tyg.	48%	57	119	[54]
<i>Meffert 1997</i>	2,5 mg na kg na dobę; następnie wzrost dawki do 5 mg na kg na dobę	10 tyg.	30%	13	44	[54]
<i>Koo 1998</i>	2,5 mg na kg na dobę; następnie wzrost dawki do 5 mg na kg na dobę (Neoral)	16 tyg.	87%	118	135	[35]
<i>Koo 1998</i>	2,5 mg na kg na dobę; następnie wzrost dawki do 5 mg na kg na dobę (Sandimmun)	16 tyg.	81%	111	137	[35]
<i>Thaci 2002</i>	100-300 mg na dobę	12 tyg.	89%	93	104	[58]
<i>Heydendael 2003</i>	3- 5 mg na kg na dobę	16 tyg.	71%	30	42	[54]

Badanie	Dawka	Okres obserwacji	Odpowiedź na leczenie (PASI 75)			Źródła danych
			%	n	N	
Yoon 2007	5 mg na kg na dobę; redukcja do 2,5 mg na kg na dobę	12 tyg.	75%	21	28	[54]
Yoon 2007	2,5 mg na kg na dobę przez 1-2 tygodnie; następnie wzrost dawki do maksymalnie 5 mg na kg na dobę	12 tyg.	52%	17	33	[54]
Flyström 2008	3 mg na kg na dobę; wzrost do 5 mg na kg na dobę	12 tyg.	58%	18	31	[22]
Gisondi 2008	2,5 mg na kg na dobę	24 tyg.	29%	9	31	[25]
Metaanaliza proporcji dla odpowiedzi na leczenie (zakres: min. - max.) [*]			66,34% (95% CI = 0,525435 to 0,788482)			
Acytretyna (ACYT)						
Gisondi 2008	0,4 mg na kg na dobę	24 tyg.	30%	6	20	[24]
Caproni 2009	40 mg na dobę przez 4 tyg.; następnie wzrost dawki do 80 mg na dobę	12 tyg.	27%	8	30	[10]
Metaanaliza proporcji dla nawrotów (zakres: min. - max.)			28,81% (95% CI = 0,173254 to 0,418717)			

*domyślnie stosowano model efektów stałych opierający się na jednorodności analizowanych wyników; w przypadku dużej heterogeniczności statystycznej (Cochrane Q; $p < 0,1$) stosowano losowy model danych (*random effects model*); MTX – metotreksat, CSA – cyklosporyna, ACYT – acytretyna; ^{*}w metaanalizie pominięto dane z badania Ellis 1991 oraz Mahrie 1995 (włączonych do przeglądu Schmitt 2014), gdyż nie oceniano w nich punktu końcowego PASI 75, a jedynie redukcję procentową w skali PASI

Na podstawie odnalezionych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji od 10 do 26 tygodni jest przede wszystkim uzależniona od zastosowanej substancji w ramach terapii systemowej, ale i od dawkowania poszczególnych substancji. Dawkowanie z badań klinicznych jest zbieżne z danymi z ChPL poszczególnych produktów dostępnych w terapii systemowej. Ponieważ celem przeprowadzonej metaanalizy proporcji była ocena skuteczności terapii systemowej w zindywidualizowanych dawkach do potrzeb pacjentów, uznano, że powyższe kalkulacje odpowiedzi na leczenie zostaną wykorzystane w modelu.

Metaanaliza proporcji włączonych badań wykazała, że częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 49,93% dla metotreksatu (średni okres obserwacji 17 tyg.), 66,34% dla cyklosporyny (średni okres obserwacji 14 tyg.) oraz 28,81% dla acytretyny (średni okres obserwacji 18 tyg.).

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie systemowe przeliczone zostało na cykl modelu (3 tygodnie lub 4 tygodnie w przypadku ramienia KAL/BET) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p = 1 - (1 - p_{\text{odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji}})^{\frac{\text{długość cyklu}}{\text{okres obserwacji}}}$$

Uwzględniając częstość stosowania poszczególnych substancji w leczeniu systemowym, zaczerpnięte z publikacji Szepietowski 2009 [57] oszacowano średnią odpowiedź na leczenie systemowe przypadającą na pacjenta na cykl.

Tabela 18 Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie systemowe

Parametr	Leczenie systemowe			Źródła danych
	MTX	CSC	ACYT	
Odpowiedź na leczenie (PASI 75)/ okres obserwacji* (p)	0,4993	0,6634	0,2881	Metaanaliza proporcji; szczegóły; Tabela 17
Odpowiedź na leczenie (PASI 75)/ cykl* (p)	0,1158	0,2681	0,0551	Kalkulacja na podstawie powyższego wzoru
Udział w leczeniu łuszczycy	35,19%	35,19%	29,63%	Szepietowski 2009 [57]
Średnie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie systemowe /cykl (p)	0,1514			Średnia ważona stosowaniem poszczególnych substancji w leczeniu systemowym
Brak odpowiedzi na leczenie/cykl (p)	0,8486 (=1-0,1514)			Kalkulacja własna

*średnia długość okresu obserwacji dla MTX, CSC oraz ACYT wynosi odpowiednio 17, 14, 18 tyg.;

* cykl równy 3 tygodnie; w modelu dla ramienia KAL/BET prawdopodobieństwo zostało przeliczone na cykl równy 4 tygodnie

% – częstość wystąpienia danego zdarzenia; p – prawdopodobieństwa

Na podstawie przeprowadzonych kalkulacji średnie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie systemowe na cykl w modelu wynosi 0,1514.

8.3.1.2.4. Nawrót zmiany

Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo należą do najskuteczniejszych preparatów w leczeniu wielu zapalnych chorób skóry. Najczęściej są to jednak choroby przewlekłe oraz nawrotowe, a leczenie ma na celu głównie ustąpienie lub złagodzenie objawów, a nie wyleczenie [32].

Celem oszacowania częstości wystąpienia nawrotu zmian po zastosowanym leczeniu miejscowymi glikokortykosteroidami w pierwszej kolejności wykorzystano wyszukiwanie przeprowadzone w ramach analizy efektywności klinicznej. Następnie przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie poszukiwanego parametru w bazie *Medline* przez *PubMed* dla technologii ocenianej (BET/SAL) oraz alternatywnej (tj. KLO lub KAL/BET). Strategię wyszukiwania przeprowadzoną do dn. 28.08.2017 r. zamieszczono w rozdziale 15.3 (Tabela 51). Przeszukano również analizy ekonomiczne oraz materiały poglądowe i wtórne dotyczące analizowanego obszaru terapeutycznego zidentyfikowane w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 19 Kryteria włączenia publikacji dotyczących częstości nawrotu

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.	Jeśli nie zostaną zidentyfikowane dowody dla wnioskowanej populacji, rozważone zostanie rozszerzenie kryteriów dla populacji pacjentów z łuszczycą.
Interwencja/komparator	JNT: BET/SAL w postaci roztworu. KOM: KŁO w postaci roztworu. KAL/BET w postaci żelu.	Jeśli nie zostaną zidentyfikowane dowody dla wnioskowanych postaci leku, rozważone zostanie rozszerzenie kryteriów dla innych postaci leku (szampon, pianka) umożliwiających aplikację na owłosioną skórę głowy.
Follow up	Dłuższy niż czas trwania leczenia (po miesiącu do roku).	W związku z przyjętym horyzontem w modelu preferowany rok.
Punkt końcowy	Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót.	
Rodzaj badania	Badania RCT oraz obserwacyjne z grupą kontrolną.	

W procesie wyszukiwania danych o nawrocie zidentyfikowano łącznie 31 abstraktów, wśród których 8 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Odsetek pacjentów doświadczających nawrotu łuszczycy po wcześniejszej skutecznej terapii oszacowano na podstawie danych z badania *Poulin 2010* [47] oraz *Kragballe 2009* [36]. W procesie wyszukiwania nie odnaleziono badań o częstości nawrotów w grupie BET/SAL. Z tego powodu założono konserwatywnie, że ryzyko nawrotu w tej grupie będzie takie samo jak w grupie klobetazolu. Odnaleziono również publikację *Poulin 2010* [48], w której oceniano nawrót choroby po stosowaniu klobetazolu w formie szamponu, ale w populacji z umiarkowaną łuszczycą owłosionej skóry głowy, dlatego też nie włączono danych z tej publikacji do analizy.

Prawdopodobieństwo nawrotu przeliczone zostało na cykl modelu (3 tygodnie lub 4 tygodnie w przypadku ramienia KAL/BET) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p = 1 - (1 - p_{\text{nawrotu w okresie obserwacji}})^{\frac{\text{długość cyklu}}{\text{okres obserwacji}}}$$

Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia nawrotów po zastosowanym leczeniu KŁO lub KAL/BET przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Częstość wystąpienia nawrotów po zastosowanym leczeniu miejscowymi BET/SAL, KŁO lub KAL/BET w postaci roztworu na skórę lub żelu

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Nawrót choroby ^a , %, p ^a	Źródła danych
Po zastosowaniu klobetazolu (KŁO)				
<i>Poulin 2010</i>	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej (GSS od 3 do 4) łuszczycą owłosionej skóry	Po 1 m-ciu	64,50% (=1-35,5%)	0,5118 [47]

Bańanie	Populacja	Okres obserwacji	Nawrót choroby [^] , %,p [^]		Źródła danych
	głowy, którzy najpierw otrzymywali KLO w formie szamponu 0,05% przez 4 tyg. uzyskali odpowiedź na leczenie (osiągnięcie GSS 2 lub mniej), po czym zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (do 26 tyg.). W fazie podtrzymującej otrzymywali placebo (podawane w formie szamponu tzw. vehicle) lub szampon klobetazolu 0.05% 2 razy w tygodniu.	Po 26 tyg.	91,89% (=111-9/111)	0,2516	[47]
Po zastosowaniu kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem (KAL/BET)					
Kragballe 2009	Dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmującą co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (IGA), którzy najpierw otrzymywali KAL/BET raz dziennie w postaci żelu przez 8 tyg. I uzyskali remisję, po czym zostali włączeni do fazy obserwacyjnej (do 8 tyg.).	Po 8 tyg.	54,07% (=73/135)	0,2531	[36]

[^] wyniki dla placebo lub braku interwencji w fazie podtrzymującej *dla ramienia BET/SAL i KLO 3 tyg., dla ramienia KAL/BET 4 tyg.

Na podstawie odnalezionych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia nawrotów łuszczycy po zastosowaniu klobetazolu jest większa w pierwszym miesiącu od zakończenia leczenia niż w każdym kolejnym (po okresie obserwacji 26 tyg. odsetek nawrotów wzrósł o 42 % w stosunku do odsetka po pierwszym miesiącu od zakończenia leczenia). Dlatego też w modelu do oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby w pierwszym cyklu po osiągnięciu remisji zastosowano prawdopodobieństwo skaikulowane na podstawie danych po 1 m-cu obserwacji (0,5118), natomiast w kolejnych cyklach po wystąpieniu remisji zastosowano prawdopodobieństwo nawrotu skalulowane na cykl z dłuższego okresu obserwacji (0,2516).

Te same prawdopodobieństwa zastosowano w ramieniu BET/SAL. Częstość wystąpienia nawrotów łuszczycy w grupie KAL/BET na cykl modelu oszacowano na poziomie 0,2531.

W tabeli poniżej zestawiono prawdopodobieństwa nawrotu łuszczycy po zastosowaniu interwencji BET/SAL, KLO i KAL/BET.

Tabela 21 Prawdopodobieństwo uzyskania nawrotu łuszczycy na cykl

Parametr	BET/SAL	KLO	KAL/BET	Źródła danych
Nawrót łuszczycy	0,5118* 0,2516*	0,5118* 0,2516*	0,2531	[47, 36]

Parametr	BET/SAL	KLO	KAL/BET	Źródła danych
Brak nawrotu łuszczycy	0,4882* 0,7484*	0,4882* 0,7484*	0,7469	Kalkulacja własna (zdarzenie przeciwne)

*pierwszy cykl od wystąpienia remisji; *kolejne cykle od wystąpienia remisji

8.3.1.3. Użyteczności

W celu oszacowania ilości lat życia skorygowanych o jakość (QALY) przy zastosowaniu porównywanych strategii leczenia w analizie wykorzystano użyteczności odpowiadające uwzględnionym stanom zdrowotnym w modelu.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5] (wyszukiwanie zakończono dnia 25.08.2017 r.). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności w łuszczycy owłosionej skóry głowy dla rozważanych stanów w modelu (tj. odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie, jak również wartość wyjściowa (*baseline*)). W przypadku nie odnalezienia użyteczności dla odpowiedzi na leczenie lub braku odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy poszukiwano użyteczności dla stanów modelu w populacji z łuszczycą.

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

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje (*Sawyer 2013* [53], *Affleck 2011* [1], *Rencz 2015* [50]), które analizowano w postaci pełnych tekstów. W publikacji *Rencz 2015* odnaleziono wartość użyteczności mierzoną metodą *EQ-5D* w łuszczycy owłosionej skóry głowy wynoszącej 0,64 (0,29), jednakże była to wartość dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą owłosionej skóry głowy poddawanych terapii systemowej lub biologicznej.

Ostatecznie włączono 2 publikacje (*Affleck 2011*, *Sawyer 2013*).

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd badań zawierających użyteczności w populacji dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy dla rozważanych stanów w modelu.

Tabela 22 Przegląd badań zawierający użyteczności w populacji dorosłych dla rozważanych stanów w modelu

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość	Źródła danych	
Populacja dorosłych				
Łuszczyca owłosionej skóry głowy	Stan przed rozpoczęciem terapii (<i>baseline</i>)	SF-6D ^a	0,767	<i>Affleck 2011, Sawyer 2013</i>
	Odpowiedź na leczenie ^b (zysk użyteczności)	SF-6D ^a	0,0292 (SD: 0,1075)	<i>Affleck 2011, Sawyer 2013</i>
	Brak odpowiedzi na leczenie ^c (zysk użyteczności [#])	SF-6D ^a	0,0111 (SD: 0,1062)	<i>Affleck 2011, Sawyer 2013,</i>

^azaczepnięto z badania *Kragballe 2009* (publikacja *Ortonne 2009* [45]), w którym zastosowano metodę pomiaru użyteczności SF-36 i przekształcono na SF-6D za pomocą algorytmu mapowania z publikacji *Brazier 2002* [7]; ^bodpowiedź na leczenie definiowana jest jako całkowite wyleczenie, a zatem pozostała grupa chorych (brak odpowiedzi) może również w minimalnym stopniu odpowiadać na leczenie (stąd w tej grupie możemy również w minimalnym stopniu uzyskać wzrost użyteczności)

W analizie przyjęto, wartości użyteczności zestawione w powyższej tabeli. Wartości te odpowiadają ocenianej populacji oraz są adekwatne do ocenianych stanów zdrowia w modelu. Przyjęto zysk użyteczności mimo braku odpowiedzi na leczenie, gdyż ten punkt końcowy definiowany jest, jako brak całkowitej odpowiedzi na leczenie, zatem pacjent w stanie brak odpowiedzi na leczenie może doświadczać częściowej poprawy stanu zdrowia co wiąże się ze wzrostem wagi użyteczności względem wartości wyjściowej. Podobne założenia i wartości użyteczności były wykorzystywane w odnalezionych analizach ekonomicznych.

W badaniu *Hilstrom 1982* wykazano znamienne statystycznie silniejsze działanie przeciwświądowe preparatu BET/SAL po 3 tygodniach leczenia w porównaniu do KLO ($p < 0,05$). W celu powiązania efektu w postaci redukcji nasilenia świądu z jakością życia i wagą użyteczności przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne w bazie *PubMed* z datą odcięcia 06.09.2017. Zastosowano kwerendy zamieszczone w tabeli w rozdziale 15.5. W procesie selekcji publikacji w pierwszej kolejności poszukiwano publikacji, w których wagi użyteczności w skali SF-36 lub EQ-5D zostałyby skorelowane z redukcją nasilenia świądu. W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedną publikację, która została włączona do analizy *Mrowietz 2015* [38].

Celem pracy *Mrowietz 2015* była ocena świądu i QoL u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy leczonych etanerceptem w badaniu PRISTINE. Świąd badano w 6-cio stopniowej skali, gdzie 0- oznaczało brak świądu, 5- silny świąd. Następnie m. in. zbadano powiązanie (korelację metodą rang *Spearmana*) między świądem a jakością życia badaną kwestionariuszem Euro-Qol-5D (EQ-5D). Znaczna poprawa świądu była silnie związana z poprawą jakości życia chorego, co dowodzi jak istotny klinicznie jest świąd. W badaniu

wykazano również, że istotna kliniczna poprawa świądu wiąże się z wzrostem użyteczności (EQ-5D utility) o 0,21 (SD=0,27), natomiast nie istotna klinicznie poprawa świądu powoduje wzrost wartości użyteczności o 0,10 (SD=0,33). Istotnie kliniczna poprawa świądu definiowana była jako zmniejszenie poziomu świądu o co najmniej 2 pkt. u chorych z wyjściowym poziomem ≥ 2 lub spadku o 1 pkt. u pacjentów z wyjściowym poziomem świądu równym 1.

W badaniu *Hilstrom 1982* wykazano istotną statystycznie różnicę w redukcji świądu między BET/SAL a KLO na poziomie istotności $p < 0,05$. Ograniczeniem publikacji badania jest brak wartości numerycznych badanego nasilenia świądu przed i po okresie obserwacji. Niemniej jednak można wnioskować, że skoro wykazano istotność statystyczną na tak małej próbie badanych (25 w grupie BET/SAL oraz 25 w grupie KLO) to między analizowanymi interwencjami istnieje duża różnica w wartościach numerycznych w nasileniu świądu co mogłoby dać istotną klinicznie poprawę w nasileniu świądu między porównywanymi grupami. W celu uniknięcia przeszacowania poprawy użyteczności spowodowanej wyższą redukcją nasilenia świądu między porównywanymi grupami konserwatywnie założono, że stosowanie BET/SAL wiąże się z poprawą użyteczności o 0,1 (SD=0,33) w stosunku do KLO (a zatem wybrano wartość użyteczności dla poprawy świądu bez charakteru istotności klinicznej).

Ze względu na fakt, że użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia zostały wyznaczone za pomocą metody SF-6D, natomiast zysk użyteczności ze względu na poprawę redukcji świądu za pomocą metody EQ-5D podjęto próbę przeliczenia wag użyteczności na jednolitą skalę. W tym celu przeprowadzono specyficzne wyszukiwanie w bazie *PubMed* przez *Medline* z użyciem słów kluczowych: „*mapping AND EQ-5 AND SF-6D*”. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego z datą odcięcia 19.09.2017 zidentyfikowano 28 abstraktów, z czego jedną publikację analizowano w postaci pełnotekstowej. Był to abstrakt zamieszczony w czasopiśmie *Value in Health 2014*. Celem przedstawionej pracy *Hatswell 2014* [27] była analiza dwóch metod mapowania z SF-6D na EQ-5D na przykładzie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów - metodą Graya ($EQ-5D = 0,782 - 0,196 \times HAQ - 0,00227 \times PASI$) i nowszą metodą Rovena ($EQ-5D = 0,816 - 0,220 \times HAQ - 0,0231 \times PASI$). Nowe wagi użyteczności w skali EQ-5D wyniosły 0,572 (algorytm Graya) oraz 0,568 (metodą Rovena). Na podstawie tych danych można wyliczyć, jaki założono wskaźnik PASI oraz HAQ przy powyższych obliczeniach (rozwiązując odpowiedni układ dwóch równań z dwiema niewiadomymi). Wskaźnik PASI wyniósł około 21%, natomiast HAQ 1,07. W łuszczycy skóry głowy nie ocenia się nasilenia choroby za pomocą skali PASI [41] dlatego też nie jest możliwe wykorzystanie tej metody mapowania do oszacowania wag użyteczności w skali EQ-5D w łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy się spodziewać, że w populacji pacjentów leczonych miejscowo wskaźnik PASI będzie wyższy niż u pacjentów z PsA wymagających leczenia biologicznego. Ze względu na zbyt duże ograniczenia takiej kalkulacji

użyteczności nie uwzględniono jej w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości testowano wagi użyteczności oszacowane z przekształcenia SF-6D na EQ-5D za pomocą metody Rovena, przy założeniu PASI równego 50%, HAQ na niezmiennym poziomie (1,07) oraz wartości użyteczności wyjściowej 0,767. Oszacowane w ten sposób wagi użyteczności zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Użyteczności stanów zdrowia dla rozważanych stanów w modelu – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość	Źródła danych
Łuszczyca owłosionej skóry głowy	Stan przed rozpoczęciem terapii (baseline)	0,52 (= $0,767 - 0,22 * 1,07 - 0,0231 * 0,50$)	Affleck 2011, Sawyer 2013, Hatswell 2014, kalkulacja własna
	Odpowiedź na leczenie (zysk użyteczności)	0,03 (= $0,767 - 0,02920,22 * 1,07 - 0,0231 * 0,50$)	Affleck 2011, Sawyer 2013, Hatswell 2014, kalkulacja własna
	Brak odpowiedzi na leczenie (zysk użyteczności)	0,01 (= $0,767 + 0,0111 - 0,22 * 1,07 - 0,0231 * 0,50$)	Affleck 2011, Sawyer 2013, Hatswell 2014, kalkulacja własna
	Poprawa redukcji świądu (zysk użyteczności BET/SAL vs KLO)	EQ-5D	0,1

8.3.2. Parametry kosztowe

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

8.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs kalcyptriol w połączeniu z betametazonem

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 60 tygodni. Długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 tygodni (21 dni) dla interwencji BET/SAL oraz 4 tygodni (28 dni) dla interwencji KAL/BET.

Tabela 24 Zestawienie parametrów modelu dla porównania BET/SAL vs KAL/BET

Parametr	BET/SAL	KAL/BET	Źródła danych/szczegóły
Efektywność kliniczna			

Parametr	BET/SAL	KAL/BET	Źródła danych/szczegóły	
Odpowiedź na leczenie	0,80864 ~ 0,81	0,591423~ 0,59	Hilstrom 1982 [35], Hilstrom 1978 [35], Fredriksson 1976 [23], Van de Kerkhof 2009 [60], Kragballe 2009 [36], Jemec 2008 [34]; metaanaliza proporcji/ Tabela 16	
Brak odpowiedzi na leczenie	0,183	0,401	Kalkulacja własna/ rozdział 8.3.1.2	
Odpowiedź na leczenie II rzutu (KLO)	0,60		Tabela 15	
Odpowiedź na leczenie III rzut (leczenie systemowe)	0,1514~ 0,15	0,1966~ 0,20 (=1-(1-0,1514)^(4/3))	Tabela 18	
Nawrót choroby	0,5118/pierwszy cykl 0,2516/kolejne cykle	0,2531~ 0,25	Poulin 2010 [47], Kragballe 2009 [36]/ rozdział 8.3.1.2	
Nawrót po II rzucie	0,5118/pierwszy cykl 0,2516/kolejne cykle	0,6156/pierwszy cykl (4 tyg.) 0,3206/kolejne cykle (4 tyg.)	Poulin 2010 [47], / Tabela 21	
Użyteczność dla dorosłych	wyjściowa: 0,767 odpowiedź na leczenie (zysk użyteczności): 0,0292 brak odpowiedzi na leczenie (zysk użyteczności): 0,0111		Affleck 2011, Sawyer 2013/ Tabela 22	
Koszty jednostkowe				
Koszt I linii leczenia [PLN/ml lub g]	persp. NFZ	█	1,961	[43, 59]/ Tabela 6, Tabela 8
	persp. wspólna	█	2,869	[43, 59]/ Tabela 6, Tabela 8
Koszt KLO [PLN/g] (II rzut leczenia)	persp. NFZ	0,177		Tabela 10
	persp. wspólna	0,431		Tabela 10
Koszt leczenia systemowego (MTX, CSC, ACYT) na cykl	persp. NFZ	184,34		Tabela 12
	persp. wspólna	194,14		Tabela 12
Koszty wizyty ambulatoryjnej dla obydwu perspektyw*	33 (=33 pkt. x 1,00)		[62, 63, 64]/ Tabela 13	
Dyskontowanie				
Efekty	3,5%#		[2, 52]/ rozdział 5.5	
Koszty	5%#		[2, 52]/ rozdział 5.5	

persp. – perspektywa; *koszt wizyty w poradni dermatologicznej doliczany jest w modelu w przypadku wystąpienia nawrotu choroby lub w przypadku braku poprawy leczonej zmiany; #Jedynie dla cykli przekraczających roczny horyzont czasowy

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

Tabela 25 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych ml lub g na cykl leczenia

Parametr	Wielkość opakowania	Średnia długość leczenia	Liczba jednostek na cykl (3 tyg./4 tyg.) leczenia	Liczba zużytych opakowań na cykl leczenia – wartość wykorzystana w analizie wrażliwości
BET/SAL w postaci roztworu na skórę	50/100 ml	21 dni	166,18 ml/3 tyg.	200 ml
KLO w postaci roztworu na skórę	25/50 ml	21 dni	166,18 ml/3 tyg.	200 ml
KAL/BET w postaci żelu	30/60 g	28 dni	73,82 g	90 ml
Leczenie systemowe (MTX)	2,5-10 mg	12 tyg.	70 mg	n.d.
Leczenie systemowe (CSC)	25-100 mg	12 tyg.	7 350 mg	n.d.
Leczenie systemowe (ACYT)	10-25 mg	12 tyg.	1 050 mg	n.d.

Tabela 26 Liczba wizyt ambulatoryjnych

Parametr	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	1
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	1

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym vs klobetazoli

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 1 rok. Długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 tygodni (21 dni).

Tabela 27 Zestawienie parametrów modelu dla porównania BET/SAL vs KLO

Parametr	BET/SAL	KLO	Źródła danych/szczegóły
Efektywność kliniczna			
Odpowiedź na leczenie	21/25 ~ 0,84	15/25 ~ 0,60	Hilstrom 1982 [35]/ rozdział 8.3.1.2
Brak odpowiedzi na leczenie	4/25 ~ 0,16	10/25 ~ 0,40	Kalkulacja własna/ rozdział 8.3.1.2
Odpowiedź na leczenie II rzutu (KAL/BET)	0,591413 ~ 0,59		Tabela 16
Odpowiedź na leczenie III rzutu (leczenie systemowe)	0,1514 ~ 0,15		Tabela 18
Nawrót choroby	0,5118/pierwszy cykl 0,2516/kolejne cykle	0,5118/pierwszy cykl 0,2516/kolejne cykle	Poulin 2010 [47]/ rozdział 8.3.1.2
Nawrót po II rzucie	0,2531 ~ 0,25		Kragballe 2009 [36]/ Tabela 21

Parametr	BET/SAL	KLO	Źródła danych/szczegóły
Użyteczność dla dorosłych	wyjściowa: 0,767 odpowiedź na leczenie (zysk użyteczności): 0,0292 brak odpowiedzi na leczenie (zysk użyteczności): 0,0111 poprawa redukcji świądu (zysk użyteczności): 0,1		Affleck 2011, Sawyer 2013/ Tabela 22
Koszty jednostkowe			
Koszt 1 linii leczenia [PLN/ml]	persp. NFZ	0,177	[43, 59]/ Tabela 6, Tabela 10
	persp. wspólna	0,431	[43, 59]/ Tabela 6, Tabela 10
Koszt KAL/BET [PLN/g] (II rzut leczenia)	persp. NFZ	1,961	Tabela 8
	persp. wspólna	2,869	Tabela 8
Koszt leczenia systemowego (MTX, CSC, ACYT) na cykl	persp. NFZ	138,26	Tabela 12
	persp. wspólna	145,60	Tabela 12
Koszty wizyty ambulatoryjnej dla obydwu perspektyw*	33 (=33 pkt. x 1,00)		[62, 63, 64]/ Tabela 13
Dyskontowanie			
Efekty	brak		[2, 52]/ rozdział 5.5
Koszty	brak		[2, 52]/ rozdział 5.5

persp. – perspektywa; *koszty wizyty w poradni dermatologicznej doliczany jest w modelu w przypadku wystąpienia nawrotu choroby lub w przypadku braku poprawy leczonej zmiany

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

Tabela 28 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych ml lub g na cykl leczenia

Parametr	Wielkość opakowania	Średnia długość leczenia	Liczba jednostek na cykl (3 tyg.) leczenia	Liczba zużytych opakowań na cykl leczenia – wartość wykorzystana w analizie wrażliwości
BET/SAL w postaci roztworu na skórę	50/100 ml	21 dni	166,18 ml	200
KLO w postaci roztworu na skórę	25/50 ml	21 dni	166,18 ml	200
KAL/BET w postaci żelu	30/60 g	28 dni	55,36 g	60
Leczenie systemowe (MTX)	2,5-10 mg	12 tyg.	53 mg	n.d.
Leczenie systemowe (CSC)	25-100 mg	12 tyg.	5 513 mg	n.d.
Leczenie systemowe (ACYT)	10-25 mg	12 tyg.	788 mg	n.d.

Tabela 29 Liczba wizyt ambulatoryjnych

Parametr	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie	1
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby	1

8.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

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

- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztów całkowitych;
- ✓ modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- ✓ zmiana użyteczności stanów zdrowia nie wpływała na koszty całkowite analizowanych terapii;
- ✓ wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 11). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej

publikacji, która oceniałaby BET/SAL w postaci roztworu w analizowanej populacji docelowej.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność BET/SAL w postaci roztworu w analizowanej populacji oraz roczny/60-cio tygodniowy horyzont czasowy analizy.

9. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

9.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

9.1.1. Porównanie BET/SAL vs KLO

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania BET/SAL w postaci roztworu oraz KLO w postaci roztworu w analizowanym wskazaniu. Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla dwóch perspektyw analizy (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru perspektywy).

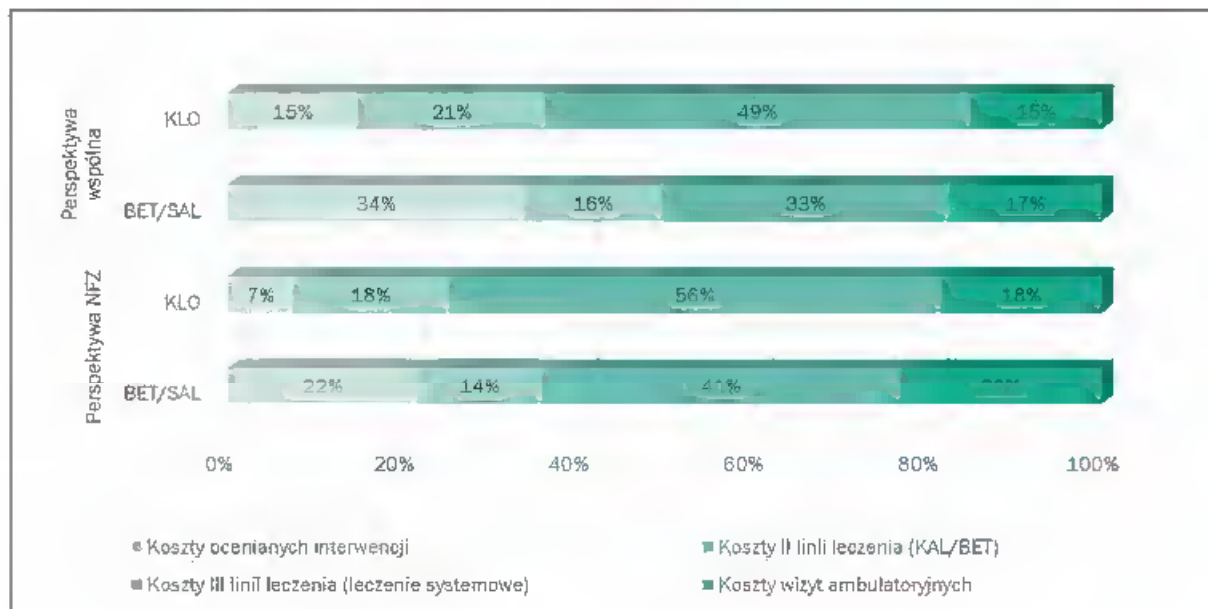
Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla BET/SAL vs KLO

Efekt zdrowotny	BET/SAL	KLO
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,79	0,77

Tabela 31 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla BET/SAL vs KLO

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO
Koszty ocenianych interwencji	█	66,14	█	161,06
Koszty II linii leczenia (KAL/BET)	95,35	160,32	139,50	234,55
Koszty III linii leczenia (leczenie systemowe)	274,86	505,45	289,46	532,30
Koszty wizyt ambulatoryjnych	165,28	154,67	165,28	154,67
Koszty łącznie	█	886,58	█	1 082,58

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dla porównania BET/SAL vs KLO

9.1.2. Zestawienie wyników BET/SAL vs KAL/BET

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania BET/SAL w postaci roztworu oraz KAL/BET w postaci żelu w analizowanym wskazaniu. Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla dwóch perspektyw analizy (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru perspektywy).

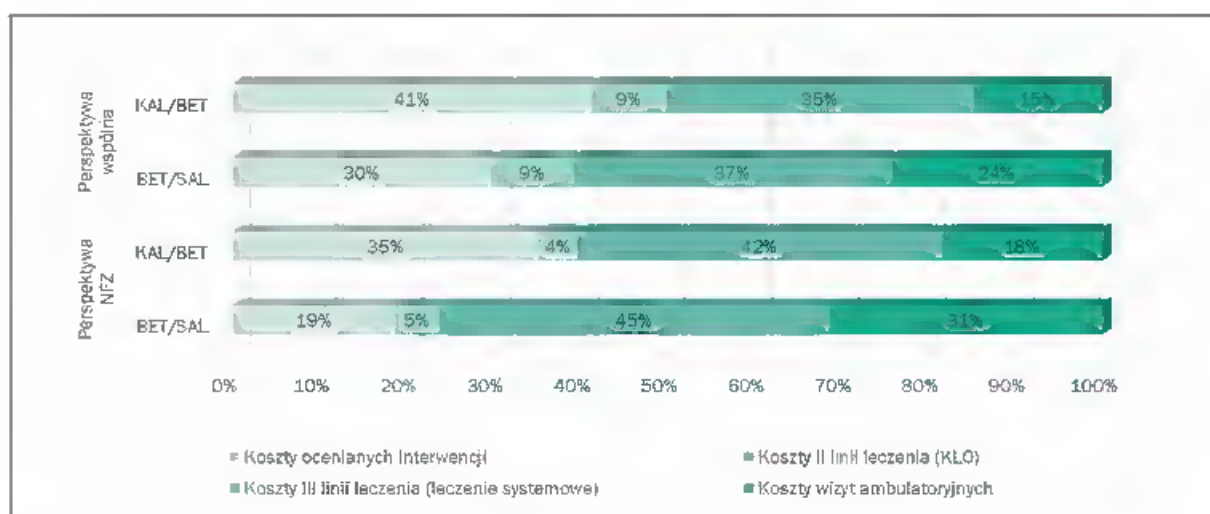
Tabela 32 Wyniki analizy koszty-konsekwencje - zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla BET/SAL vs KAL/BET

Efekt zdrowotny	BET/SAL	KAL/BET
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,9036	0,9033

Tabela 33 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla BET/SAL vs KAL/BET

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Koszty ocenianych interwencji	██████	413,31	██████	604,69
Koszty II linii leczenia (KAL/BET)	39,84	51,78	97,02	126,10
Koszty III linii leczenia (leczenie systemowe)	355,09	491,18	373,96	517,28
Koszty wizyt ambulatoryjnych	248,64	216,69	248,64	216,69
Koszty łącznie	██████	1 172,96	██████	1 464,75

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dla porównania BET/SAL vs KAL/BET

9.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

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

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) w postaci roztworu na skórę zamiast klobetazolu (KŁO) w postaci roztworu na skórę obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \text{Koszt}_{\text{BET/SAL}} - \text{Koszt}_{\text{KLO}} / \text{Efekt}_{\text{BET/SAL}} - \text{Efekt}_{\text{KLO}}$$

9.2.1. Porównanie BET/SAL vs KLO

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml. Analizę progową przeprowadzono osobno dla poszczególnych opakowań leku *Salbetan*[®] (50 ml, 100 ml).

Tabela 34 Wyniki analizy podstawowej – porównanie BET/SAL vs KLO

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO
Koszty całkowite [PLN]	██████████	886,58	██████████	1 082,58
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekty [QALY]	0,79	0,77	0,79	0,77
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02		0,02	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	1 148,68	██████████	1 402,64
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]	BET/SAL terapia dominująca		BET/SAL terapia dominująca	
Cena zbytu netto* BET/SAL, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALY <i>Salbetan</i> [®] , roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml	██████████		██████████	
Cena zbytu netto* BET/SAL, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALY <i>Salbetan</i> [®] , roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 100 ml	██████████		██████████	

* cena zbytu netto za opakowanie *Salbetan*[®], roztwór na skórę, przy której ICUR jest równy 130 002 PLN została wyznaczona osobno dla dwóch wielkości opakowań; cena progowa z perspektywy NFZ będzie taka sama dla dwóch opakowań, gdyż koszt refundacji zależy od wysokości limitu ustalonego na podstawie jednego z opakowań stanowiącego podstawę limitu

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania BET/SAL w postaci roztworu oraz KLO w postaci roztworu w populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,79 i 0,77 QALY (różnica BET/SAL versus KLO wynosi 0,02 QALY).

Całkowite koszty leczenia BET/SAL wynoszą odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są niższe odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia KLO z perspektywy NFZ/wspólnej (886,58 PLN/ 1 082,58 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy pokazują, że betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu jest strategią tańszą i bardziej efektywną w porównaniu do klobetazolu w postaci roztworu z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Z przeprowadzonej analizy wynika, że BET/SAL jest strategią dominującą nad KLO.

9.2.2. Zestawienie wyników BET/SAL vs KAL/BET

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml. Wyniki przedstawiono w charakterze zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych dla poszczególnych interwencji bez kalkulacji inkrementalnych kosztów i wyników zdrowotnych, gdyż nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny efektywności klinicznej dla BET/SAL vs KAL/BET [40]. W tym przypadku nie przeprowadzono również analizy progowej, ponieważ nie kalkulowano wartości ICUR, jak również nie oszacowano różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (co jest dopuszczone w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, w przypadku tego porównania taka sytuacja nie ma zastosowania). Ponadto nie zachodzą też okoliczności, o których mowa w Art. 13 Ustawy o refundacji leków, gdyż analiza kliniczna zawiera badanie dowodzące wyższości BET/SAL nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (badanie *Hilstrom 1982*, BET/SAL vs KLO). [52, 59].

Tabela 35 Wyniki analizy podstawowej – zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych BET/SAL vs KAL/BET

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Koszty całkowite [PLN]	██████	1 172,96	██████	1 464,75
Efekty [QALY]	0,9036	0,9033	0,9036	0,9033
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████	1 298,48	██████	1 621,48

W 60 tygodniowym (20 cykli 3 tygodniowych dla BET/SAL i 15 cykli 4 tygodniowych dla KAL/BET) horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania BET/SAL w postaci roztworu oraz KAL/BET w postaci żelu w populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,9036 i 0,9033 QALY.

Całkowite koszty leczenia BET/SAL wynoszą odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta, natomiast odpowiednie koszty w ramieniu KAL/BET wynoszą 1 172,96 PLN/1 464,75 PLN.

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy pokazują, że BET/SAL w postaci roztworu jest strategią o niższym współczynniku koszty-użyteczność (CUR). Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu BET/SAL wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej, natomiast analogiczny koszt dla ramienia KAL/BET wynosi 1 298,48/ 1 621,48 PLN/QALY.

10. Analiza wrażliwości

10.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową

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

10.1.1. Założenia

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

- zużycie pełnych opakowań uwzględnionych interwencji wraz z niewykorzystaną częścią produktów (szczegóły Tabela 25);
- minimalne i maksymalne zużycie leku (szczegóły Rozdział 7.7) potrzebnych do leczenia miejscowego na rzut leczenia;
- odsetek odpowiedzi na leczenie łącznie dla BET/SAL i KLO na podstawie średniej z poszczególnych ramion z badania *Hilstrom 1982* (szczegóły Rozdział 8.3.1.2.1);
- zestaw użyteczności na podstawie przeskalowania z metody SF-6D na EQ-5D na podstawie pracy *Hatswell 2014* [27];
- brak uwzględnienia zysku użyteczności w ramieniu BET/SAL ze względu na wyższość w redukcji świądu względem KLO (ze względu na brak wartości liczbowych co do poziomu nasilenia świądu po 3 tyg. leczenia pomimo znamienne statystycznie silniejszego działania przeciwświądowego preparatu BET/SAL po 3 tygodniach leczenia w porównaniu do KLO ($p < 0,05$));
- horyzont czasowy 2 lata oraz 5 lat.

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

Tabela 36 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Zużycie pełnych opakowań GKS	realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (Tabela 25)	zużycie pełnych opakowań leków (Tabela 25)	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2], w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków./ Zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
Zużycie ocenianych interwencji na rzut leczenia	BET/SAL oraz KLO: 166,18 ml KAL/BET: 73,82 g	BET/SAL oraz KLO: ▪ min: 125,0 ml ▪ max: 283,2 ml KAL/BET: ▪ min: 70,0 g; ▪ max: 112,0 g	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [2] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków, przy którym osiągany jest zakładany efekt zdrowotny z badań. /Wartości minimalne lub maksymalne dawkowania zaczerpnięte z badań klinicznych opłnii eksperta medycznego lub ChPL rozważanych produktów leczniczych ze względu na zindywidualizowane potrzeby terapeutyczne.
Odsetek wystąpienia odpowiedzi na leczenie BET/SAL vs KLO	BET/SAL: 0,84/cykl KLO: 0,60/cykl (Tabela 15)	BET/SAL: 0,72/cykl KLO: 0,72/cykl (Rozdział 8.3.1.2.1)	Założenie na podstawie wartości numerycznych (rozdział 8.3.1.2). / Na podstawie średniej z badania <i>Hilstrom 1982</i> ze względu na brak istotności statystycznej.
Alternatywne wartości użyteczności	▪ wyjściowa: 0,767 ▪ odpowiedź na leczenie (zysk): 0,0292; ▪ brak odpowiedzi na leczenie (zysk): 0,0111 (Tabela 22)	▪ wyjściowa: 0,767 ▪ odpowiedź na leczenie (zysk): 0,0292; ▪ brak odpowiedzi na leczenie (zysk): 0,0111 (Tabela 23)	Na podstawie publikacji <i>Affleck 2011</i> , <i>Sawyer 2013</i> , <i>Mrowietz 2015</i> (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 8.3.1.3). / Alternatywne wartości użyteczności na podstawie mapowania z SF-6D na EQ-5D z użyciem algorytmu z publikacji <i>Hatswell 2014</i> .
Brak uwzględnienia zysku użyteczności ze względu na wyższą wartość działania przeciwświądowego BET/SAL względem KLO	▪ zysk użyteczności_poprawa świądu: 0,1	▪ zysk użyteczności_poprawa świądu: 0,0	Na podstawie <i>Mrowietz 2015</i> oraz badania <i>Hilstrom 1982</i> (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 8.3.1.3). / Brak uwzględnienia zysku użyteczności ze względu na brak wartości liczbowych w badaniu <i>Hilstrom 1982</i> (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 8.3.1.3).
Horyzont czasowy	▪ 1 rok ▪ Analiza dodatkowa dla horyzontu badań klinicznych.	Dla porównania BET/SAL vs KLO: ▪ 2 lata, ▪ 5 lat. Dla porównania BET/SAL vs KAL/BET: ▪ 120 tyg. ▪ 300 tyg.	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [52] i Wytycznymi AOTMIT [2]. / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

Większość powyższych parametrów wykorzystano zarówno w analizie wrażliwości przeprowadzonej dla porównania BET/SAL vs KŁO jak i dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (w powyższych opisach zaznaczono, które parametry zostały wykorzystane tylko dla jednego porównania BET/SAL vs KŁO).

10.1.2. Porównanie BET/SAL vs KŁO

Analiza wrażliwości dla populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia BET/SAL w postaci roztworu pozostaje tańsza i bardziej efektywna w porównaniu do leczenia KŁO w postaci roztworu z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników ICUR z perspektywy NFZ oraz wspólnej obserwowano przy założeniu alternatywnego odsetka odpowiedzi na leczenie dla BET/SAL i KŁO na podstawie średniej z dwóch ramion badania *Hilstrom 1982* (terapia BET/SAL przestaje być dominująca, jednakże współczynnik ICUR wynoszący [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz wspólnej wskazuje, że terapia BET/SAL jest wysoce kosztowo efektywna) oraz przyjęcia 5 letniego horyzontu czasowego analizy (terapia BET/SAL przestaje być dominująca, jednakże współczynnik ICUR wynoszący [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz wspólnej wskazuje, że terapia BET/SAL jest kosztowo efektywna).

Tabela 37 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa NFZ

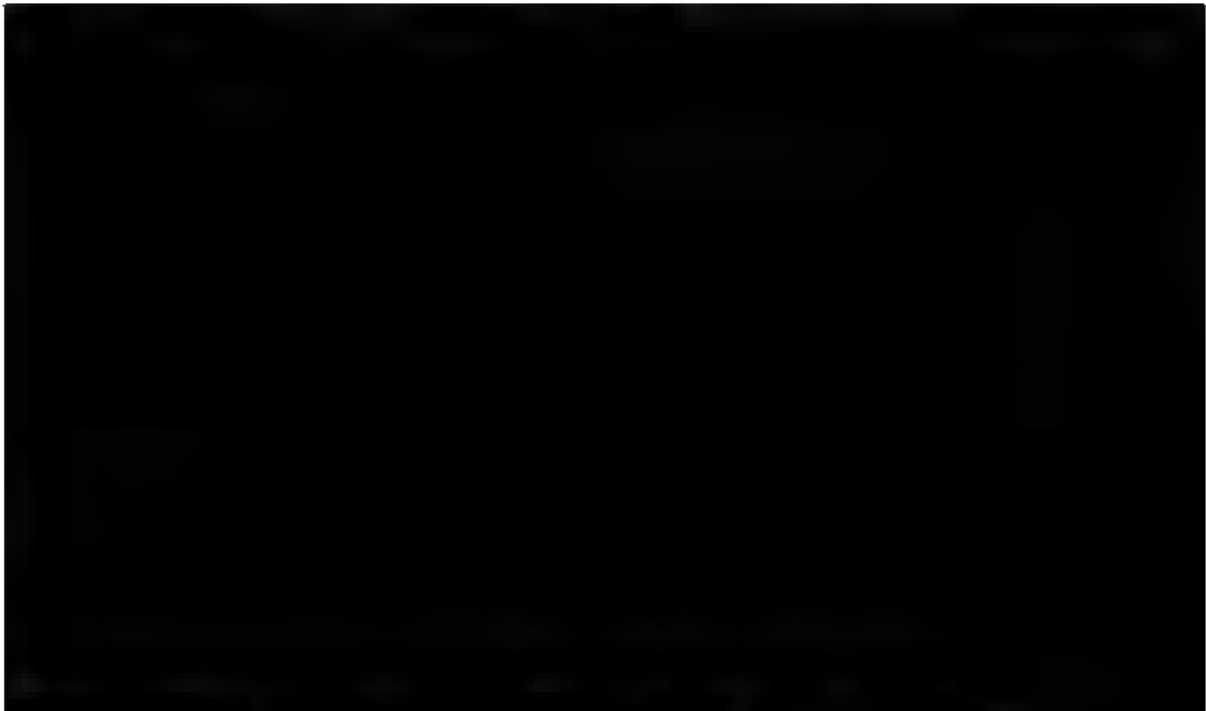
Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto leku Salbetan [®] , 50 i 100 ml ² , dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO				
Stan podstawowy	■	886,58	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■
Zużycie pełnych opakowań leków	■	913,47	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■
Minimalne dawkowanie leków na cykl	■	912,58	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■
Maksymalne dawkowanie leków na cykl	■	1 097,18	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■
Odstatek wystąpienia odpowiedzi na leczenie	■	789,42	0,79	0,77	■	0,01	■	■
Alternatywne wartości użyteczności	■	886,58	0,55	0,53	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■
Brak uwzględnienia zysku użyteczności ze względu na redukcję świadczeń	■	886,58	0,7719	0,7718	■	0,0001	BET/SAL terapia dominująca	■
Horizont czasowy 2 lata	■	1 246,43	1,53	1,51	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■
Horizont czasowy 5 lat	■	1 358,83	3,66	3,63	■	0,03	■	■

² cena zbytu netto za opakowanie leku Salbetan[®] 50 ml i 100ml będzie taka sama, gdyż kwota refundacji jest uzależniona od podstawy limitu, a nie od ceny zbytu netto poszczególnych opakowań

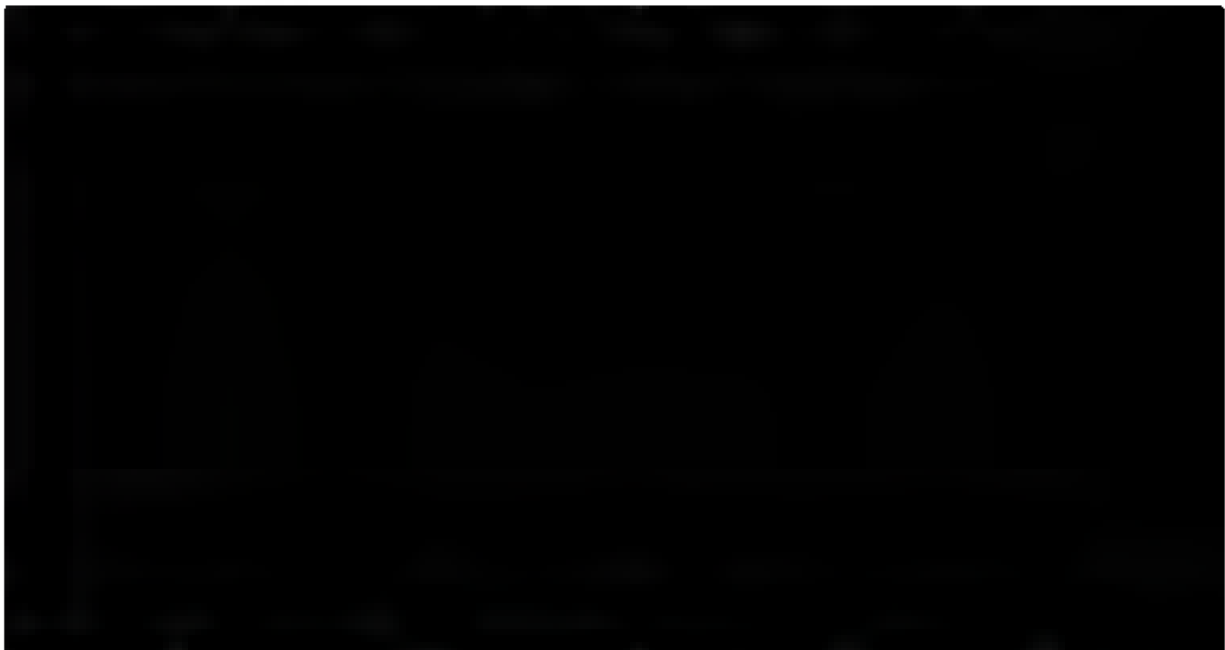
Tabela 38 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto leku Salbetan® 50 mg dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]	Cena zbytu netto leku Salbetan® 100 mg dla wartości progowej ICUR = 130 002 PLN [PLN]
	BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO					
Stan podstawowy	■	1 082,58	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Zużycie pełnych opakowań leków	■	913,47	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Minimalne dawkowanie leków na cykl	■	1 104,70	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Maksymalne dawkowanie leków na cykl	■	1 435,97	0,79	0,77	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Odsatek wystąpienia odpowiedzi na leczenie	■	992,86	0,79	0,77	■	0,01	■	■	■
Alternatywna wartości użyteczności	■	1 082,58	0,55	0,53	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Brak uwzględnienia zysku użyteczności ze względu na redukcję świadczeń	■	1 082,58	0,7719	0,7718	■	0,0001	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	1 483,57	1,53	1,51	■	0,02	BET/SAL terapia dominująca	■	■
Horizont czasowy 5 lat	■	1 606,80	3,66	3,63	■	0,03	■	■	■

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiają poniższe wykresy.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KLO z perspektywy NFZ



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KLO z perspektywy wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 3-tygodniowym zgodnym z horyzontem badania *Hilstrom 1982* [29] dla populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Tabela 39 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania *Hilstrom 1982* [29]

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO
Koszty całkowite [PLN]	■	90,73	■	142,99
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■	■	■
Efekty [QALY]	0,048	0,045	0,048	0,045
Efekt inkrementalny [QALY]	0,003		0,003	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	BET/SAL terapia dominująca		BET/SAL terapia dominująca	
Cena zbytu netto* BET/SAL, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALY Salbetan®, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml	■		■	
Cena zbytu netto* BET/SAL, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALY Salbetan®, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 100 ml	■		■	

* cena zbytu netto za opakowanie leku Salbetan®, 50 ml i 100 ml; kwota refundacji jest uzależniona od podstawy limitu, nie od ceny zbytu netto poszczególnych opakowań

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 3-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym badania *Hilstrom 1982* [29] wykazały, że leczenie z udziałem BET/SAL w postaci roztworu jest tańsze oraz bardziej efektywne w porównaniu do leczenia z udziałem KLO w postaci roztworu zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Terapia BET/SAL jest strategią dominująca względem KLO.

10.1.3. Zestawienie wyników BET/SAL vs KAL/BET

Analiza wrażliwości dla zestawienia wyników BET/SAL i KAL/BET pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia BET/SAL w postaci roztworu pozostaje terapią o niższym koszcie uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR) w porównaniu do leczenia za pomocą KAL/BET w postaci żelu z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników CUR z perspektywy NFZ raz wspólnej obserwowano przy założeniu alternatywnych wartości użyteczności (wzrost współczynnika CUR o 46% dla BET/SAL i KAL/BET z obu perspektyw) oraz przyjęcia horyzontu czasowego równego 300 tygodni (spadek współczynnika CUR o 57% dla BET/SAL i 68% dla KAL/BET z perspektywy NFZ, oraz odpowiednio o 59% i 69% z perspektywy wspólnej).

Tabela 40 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET - perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		CUR [PLN/QALY]		Spadek (-)/wzrost (+) CUR w stosunku do stanu podstawowego	
	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Stan podstawowy	█	1 172,96	0,9036	0,9033	█	1 298,48	█	█
Zużycie pełnych opakowań leków	█	1 274,09	0,9036	0,9033	█	1 410,43	5%	9%
Minimalne dawkowanie leków na cykl	█	1 138,74	0,9036	0,9033	█	1 260,6	-6%	-3%
Maksymalna dawkowanie leków na cykl	█	1 423,19	0,9036	0,9033	█	1 575,48	17%	21%
Alternatywne wartości użyteczności	█	1 172,96	0,6207	0,6202	█	1 891,24	46%	46%
Horizont czasowy 120 tygodni (2,31 lat)	█	1 609,48	1,7647	1,7654	█	911,67	-18%	-30%
Horizont czasowy 300 tygodni (5,77 lat)	█	1 748,60	4,1620	4,1643	█	419,85	-57%	-68%

Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET - perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		CUR [PLN/QALY]		Spadek (-)/wzrost (+) CUR w stosunku do stanu podstawowego	
	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Stan podstawowy	█	1 464,75	0,9036	0,9033	█	1 621,48	█	█
Zużycie pełnych opakowań leków	█	1 622,94	0,9036	0,9033	█	1 796,61	8%	11%
Minimalne dawkowanie leków na cykl	█	1 402,21	0,9036	0,9033	█	1 552,25	-10%	-4%
Maksymalna dawkowanie leków na cykl	█	1 866,29	0,9036	0,9033	█	2 065,99	28%	27%
Alternatywne wartości użyteczności	█	1 464,75	0,6207	0,6202	█	2 361,70	46%	46%
Horizont czasowy 120 tygodni (2,31 lat)	█	1 959,54	1,7647	1,7654	█	1 109,97	-21%	-32%
Horizont czasowy 300 tygodni (5,77 lat)	█	2 114,05	4,1620	4,1643	█	507,66	-59%	-69%

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiają poniższe wykresy.



Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET z perspektywy NFZ



Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET z perspektywy wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 3 tygodniowym dla ramienia BET/SAL i 4 tygodniowym dla ramienia KAL/BET zgodnym z horyzontem badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [40].

Tabela 42 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badań włączonych do oceny efektywności klinicznej [40] - zestawienie BET/SAL vs KAL/BET

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Koszty całkowite [PLN]	■	238,77	■	336,76
Efekt [QALY]	0,0449	0,0598	0,0449	0,0598
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]	■	3 990,15	■	5 627,79

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 3 tygodniowym oraz 4 tygodniowym horyzoncie czasowym odpowiednio dla ramienia BET/SAL oraz KAL/BET zgodnym z horyzontem czasowym badań włączonych do oceny efektywności klinicznej [40] wykazały, że leczenie z udziałem BET/SAL w postaci roztworu jest strategią o niższym koszcie uzyskania QALY w porównaniu do leczenia z udziałem KAL/BET w postaci żelu zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

10.2. Analiza probabilistyczna

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

10.2.1. Założenia

W modelowaniu prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie dla KAL/BET, BET/SAL (w porównaniu z KAL/BET) i użyteczności stanów zdrowia posłużono się rozkładem beta. Jest to rozkład powszechnie stosowany ze względu na wygodne własności (m.in. przyjmuje ograniczone zadany przedział wartości, czego nie da się powiedzieć np. o rozkładach normalnym i logarytmiczno-normalnym; rozkład beta stanowi także dobre przybliżenie ww. rozkładów; z tych także względów rozkład ten wydaje się naturalnym modelem opisu określonych na przedziale jednostkowym [0; 1] prawdopodobieństw i użyteczności stanów zdrowia). Parametry rozkładu beta (α i β) można wyznaczyć znając wartość średnią oraz przedział ufności (SE jest wówczas równe $\frac{\text{średnia}-Cl_{lower}}{1,96}$ lub $\frac{Cl_{upper}-Cl_{lower}}{3,92}$):

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

W przypadku parametru użyteczności stanów zdrowia znana była wartość średnia wraz z odchyleniem standardowym (SD), wówczas rozkład beta został wprowadzony do modelu za pomocą tych wartości (SE jest równe $\frac{SD}{\sqrt{N}}$, gdzie N - wielkość próby [18]). Gdy nie było znane SD (w przypadku parametru odpowiedź na leczenie w grupie KAL/BET) i były dostępne przedziały ufności parametry rozkładu beta (α i β) zostały skalkulowane na podstawie podanych powyżej wzorów. W poniższej tabeli zestawione zostały uwzględnione w analizie parametry, estymowane rozkładem beta.

Tabela 43 Parametry rozkładu beta dla prawdopodobieństw oraz użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		α	β	
Odpowiedź na leczenie KAL/BET	0,591423 95%CI: (0,504342; 0,675705)	74,78*	51,66*	beta
Odpowiedź na leczenie BET/SAL	0,808645 95% CI: (0,723619; 0,881167)	77,46*	18,33*	beta
Użyteczność "Stan wyjściowy"	0,767 SD=0,125	1815,15#	551,41#	beta
Zysk użyteczności "Odpowiedź na leczenie"	0,0292 SD=0,1075	14,80*	491,97#	beta
Zysk użyteczności "Brak odpowiedzi na leczenie"	0,0111 SD=0,1062	2,23#	198,24*	beta
Zysk użyteczności "redukcja świądu"	0,10 SD=0,33	5,77^	51,91^	beta

*skalkulowane z wykorzystaniem przedziałów ufności dla średniej w celu obliczenia SE oraz podanych powyżej wzorów; #parametry obliczono na podstawie średniej oraz odchylenia standardowego przy wielkości próby równej N=207 w programie *TreeAge Pro**; ^parametry obliczono na podstawie średniej oraz odchylenia standardowego przy wielkości próby równej N=71 w programie *TreeAge Pro*^

W modelowaniu zużycia poszczególnych substancji czynnych posłużono się rozkładem BetaPERT. Jest to rozkład szczególnie użyteczny, gdy dysponujemy informacjami na temat wartości minimalnej, maksymalnej i wartości najbardziej prawdopodobnej danej zmiennej. Parametr skali λ rozkładu betaPERT przy wartości równej 4 daje dobre przybliżenie rozkładu normalnego. Rozkład betaPERT($x_{min}, x_{max}, x_{mod}, \lambda$) jest rozkładem Beta(α, β) (z funkcją gęstości określoną na przedziale jednostkowym), gdzie parametry α oraz β wyznaczone są w następujący sposób:

$$\alpha = \begin{cases} \frac{(\mu - x_{min}) * (2x_{mod} - x_{min} - x_{max})}{(x_{mod} - \mu) * (x_{max} - x_{min})} & \text{dla } \mu \neq x_{mod} \\ \frac{\lambda + 2}{2} & \text{dla } \mu = x_{mod} \end{cases}$$

$$\mu = \frac{(x_{min} + \lambda * x_{mod} + x_{max})}{(\lambda + 2)}$$

$$\beta = \frac{\alpha * (x_{max} - \mu)}{\mu - x_{min}}$$

Do modelu wprowadzono parametry rozkładu Beta(α, β) za pomocą wartości $x_{min}, x_{max}, x_{mod}$, oraz $\lambda = 4$, na podstawie powyższych wzorów. Następnie w celu zbadania wpływu zmienności zużycia BET/SAL, KLO oraz KAL/BET w obrębie wartości od minimalnej do maksymalnej na wyniki analizy przypisano zmiennej dawkowanie wartość losową określoną poniższym wzorem:

$$Z_{Beta(\alpha, \beta; [x_{min}; x_{max}])} = (x_{max} - x_{min}) * Z_{Beta(\alpha, \beta; [0; 1])} + x_{min}; \text{ gdzie}$$

$Z_{Beta(\alpha, \beta; [x_{min}; x_{max}])}$ – losowa wartość określona na przedziale $[x_{min}; x_{max}]$ o rozkładzie Beta(α, β),

$Z_{Beta(\alpha, \beta; [0; 1])}$ – losowa wartość określona na przedziale $[0; 1]$ o rozkładzie Beta(α, β).

W tabeli poniżej zestawiono wartości estymowane rozkładem BetaPERT oraz wyznaczone parametry odpowiadającemu mu rozkładowi Beta(α, β).

Tabela 44 Parametry rozkładu BetaPERT dla dawkowania BET/SAL, KLO oraz KAL/BET

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		α	β	
Zużycie BET/SAL [ml]	166,18 min-125; max-278,4	2,07	3,93	beta
Zużycie KLO [ml]	166,18 min-125; max-278,4	2,07	3,93	beta

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		α	β	
Zużycie KAL/BET [g]	73,82 min-70; max-112	1,36	4,64	beta

W modelowaniu ryzyka względnego odpowiedzi na leczenie dla porównania BET/SAL vs KLO posłużono się rozkładem log-normalnym. Rozkład log-normalny jest często lepszym od rozkładu normalnego przybliżeniem rozkładów cech, w których istotne są stosunki pomiędzy wartościami, a nie różnice pomiędzy nimi. W przypadku zmiennej przybliżanej rozkładem log-normalnym zakłada się, że logarytm zmiennej ma rozkład normalny.

Mając dane RR_{mean} (95%CI: $RR_{LowerLimit}$; $RR_{UpperLimit}$) wyznaczamy parametry rozkładu dla zmiennej $\ln(RR)$:

$$\mu = \ln(RR_{mean}) \quad \sigma = \frac{\ln(RR_{UpperLimit}) - \ln(RR_{LowerLimit})}{3,92}$$

Mając daną zmienną $\ln(RR) \sim N(\mu, \sigma)$, wartość RR uzyskuje się poprzez podniesienie liczby e do potęgi $\ln(RR)$.

W tabeli poniżej zestawiono wartości estymowane oraz parametry rozkładu log-normalnego.

Tabela 45 Parametry rozkładu log-normalnego dla RR odpowiedzi na leczenie BET/SAL vs KLO

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		μ	σ	
Zużycie BET/SAL [ml]	1,4 (95%CI: 0,97,2,01)	0,34	0,19	Normalny

10.2.2. Wyniki

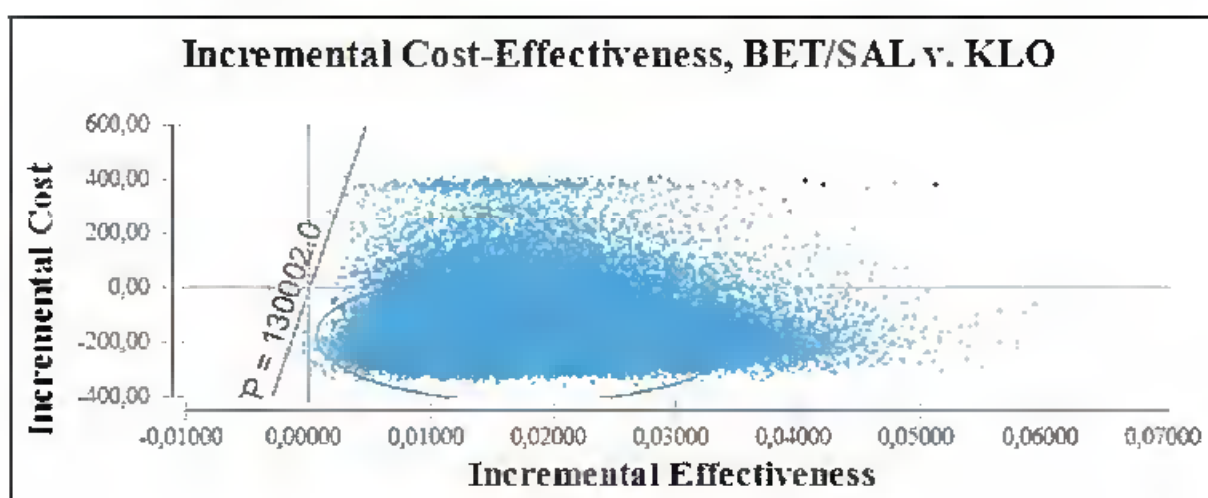
10.2.2.1. Porównanie BET/SAL vs KLO

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

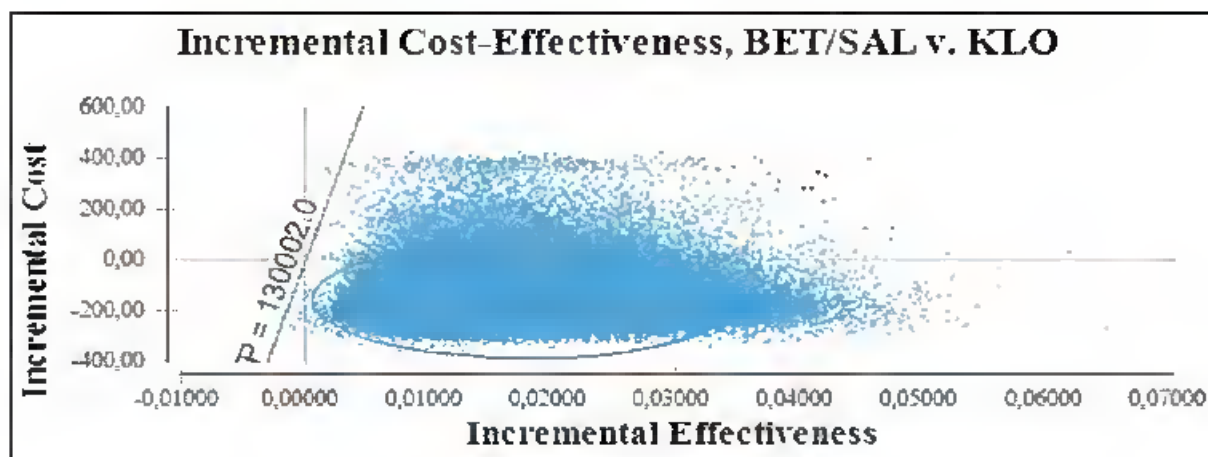
Tabela 46 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – porównanie BET/SAL vs KLO

Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO
Koszt [PLN]	Średnia	██████	878,04	██████	1 088,21
	Odchylenie standardowe (SD)	██████	100,24	██████	97,01
	Wartość minimalna	██████	285,45	██████	450,21
	Mediana	██████	900,85	██████	1 107,33
	Wartość maksymalna	██████	1 085,53	██████	1 318,80
Efekt [QALY]	Średnia	0,79	0,77	0,79	0,77
	Odchylenie standardowe (SD)	0,01	0,01	0,01	0,01
	Wartość minimalna	0,74	0,73	0,74	0,73
	Mediana	0,79	0,77	0,79	0,77
	Wartość maksymalna	0,86	0,82	0,85	0,81

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



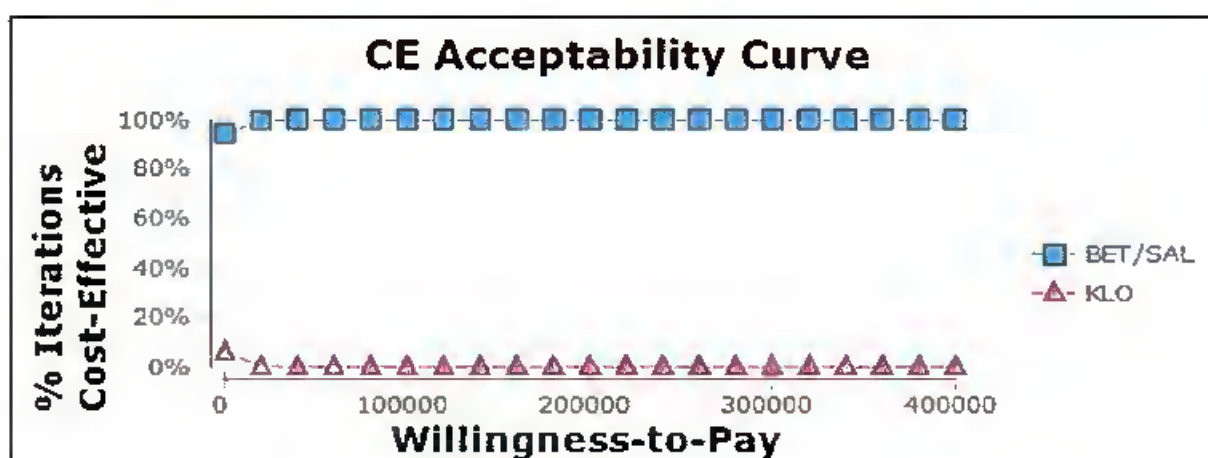
Wykres 7 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania BET/SAL vs KLO (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ



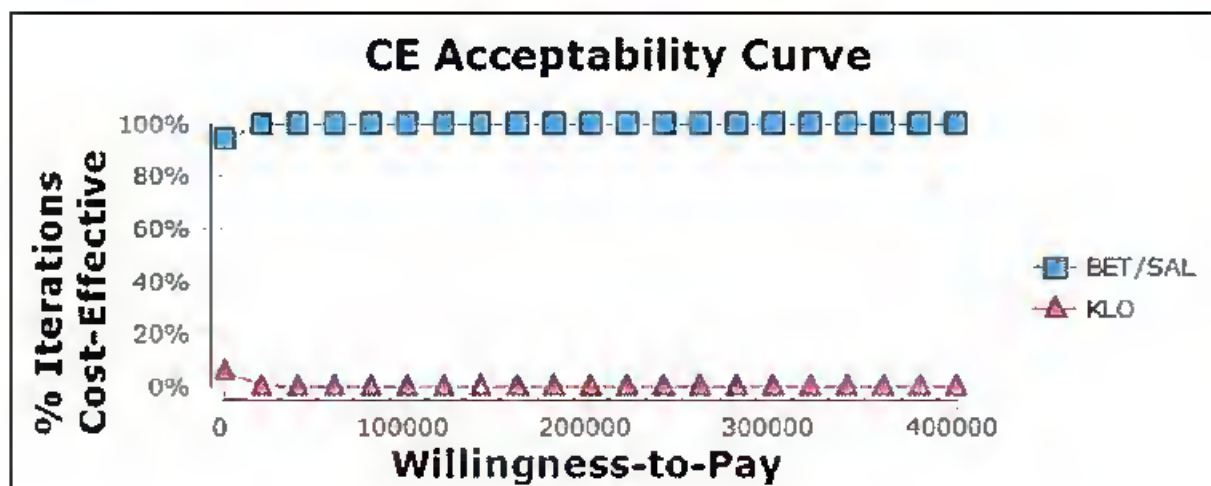
Wykres 8 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania BET/SAL vs KLO (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa wspólna

Jak wynika z powyższych wykresów rozrzutu (Scatterplot) wartości ICUR prawie wszystkie wartości ICUR znajdują się poniżej krzywej WTP= 130 002 PLN. Ponadto zdecydowana większość wartości ICUR leży w II ćwiartce układu współrzędnych, co oznacza, że uzyskanie dodatkowego efektu przy zastosowaniu BET/SAL zamiast KLO wiąże się z mniejszymi kosztami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (BET/SAL jest strategią dominującą).

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



Wykres 9 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (jednostka efektywności: QALY) – perspektywa NFZ



Wykres 10 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (jednostka efektywności: QALY) – perspektywa wspólna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=130 002 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. 100% prawdopodobieństwo, że terapia BET/SAL jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (KLO) z perspektywy NFZ i wspólnej.

10.2.2.2. Zestawienie BET/SAL vs KAL/BET

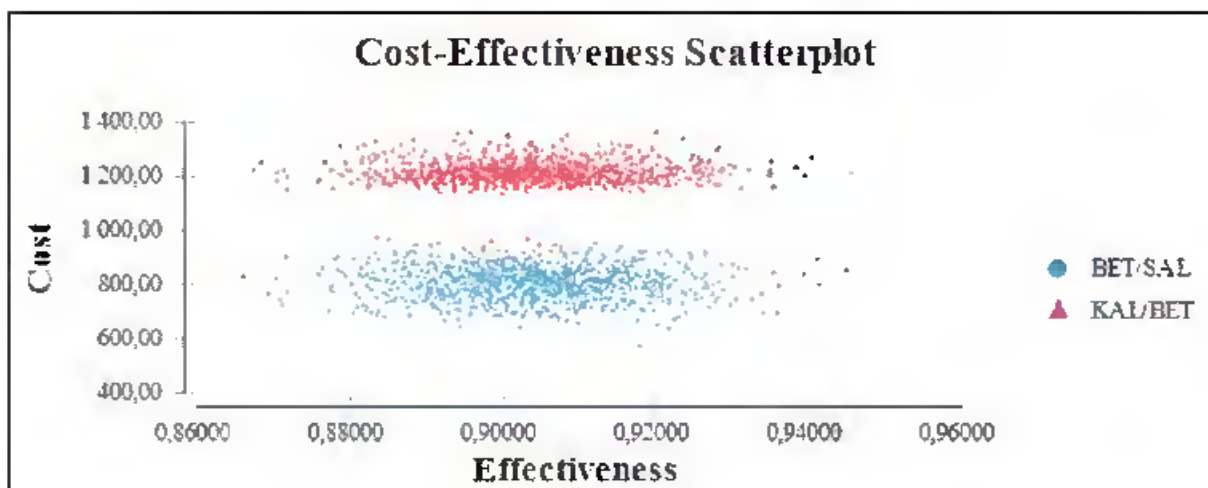
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania BET/SAL vs KAL/BET w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Analizę przeprowadzono metodą symulacji Monte Carlo (dla 100 000 kroków).

Tabela 47 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja Monte Carlo – BET/SAL vs KAL/BET

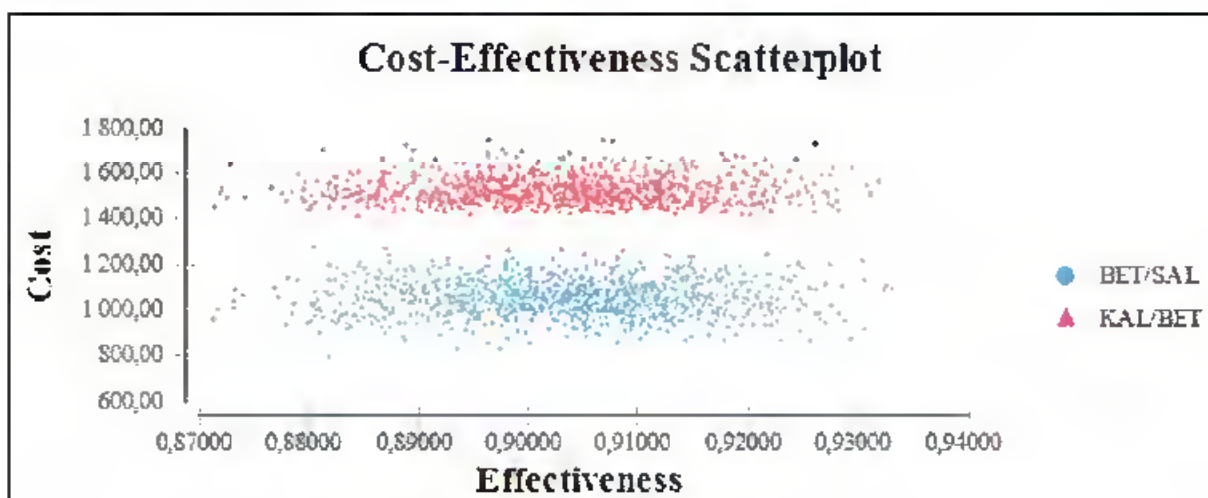
Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Koszt [PLN]	Średnia	█	1 208,20	█	1 520,02
	Odchylenie standardowe (SD)	█	38,98	█	58,39
	Wartość minimalna	█	1 105,19	█	1 399,24
	Mediana	█	1 202,22	█	1 510,68
	Wartość maksymalna	█	1 386,33	█	1 809,95
Efekt [QALY]	Średnia	0,9036	0,9033	0,9037	0,9034
	Odchylenie standardowe (SD)	0,0115	0,0115	0,0115	0,0114

Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
	Wartość minimalna	0,8556	0,8559	0,8517	0,8509
	Mediana	0,9036	0,9033	0,9036	0,9033
	Wartość maksymalna	0,9591	0,9579	0,9529	0,9520

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania BET/SAL vs KAL/BET znajdują się na poniższych wykresach. Wykres rozproszenia („scatter plot”) przedstawia rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji *Monte Carlo*. Poszczególne punkty wykresu reprezentują koszty (oś rzędnych) oraz efekty (oś odciętych) uzyskane dla danego schematu w jednym kroku symulacji.



Wykres 11 Niepewność oszacowania kosztów i efektów (wykres rozproszenia) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ



Wykres 12 Niepewność oszacowania kosztów i efektów (wykres rozproszenia) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa wspólna

Z powyższych wykresów wynika, że terapia BET/SAL cechuje się porównywalnym rozrzutem efektów, co KAL/BET jednakże znacznie niższymi kosztami osiągnięcia efektu w stosunku do KAL/BET. Kierunek ułożenia punktów dla rozpatrywanych interwencji wskazuje na brak wyraźnej korelacji między wielkością poniesionych kosztów i uzyskanych efektów (wzrost osiąganych efektów nie wiąże się z wyraźnym wzrostem lub spadkiem ponoszonych nakładów finansowych).

11. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

11.1. Źródła danych

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

11.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.4.

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

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 11.09.2017 r. (PubMed, Cochrane, CRD, CEA Registry).

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

Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	Populacja:
	❖ Pacjenci powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy.
	interwencja:
	Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę stosowany dwa razy dziennie.
Kryteria włączenia	Komparator:
	❖ Klobetazol w postaci roztworu na skórę stosowany dwa razy dziennie. ❖ Kalcypotról w połączeniu z betametazonem w postaci żelu stosowany raz dziennie.
	Rodzaj badania:

Parametr	Analizy ekonomiczne
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA). <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><u>Filtry:</u> Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ LYG, ❖ QALY.
Kryteria wykluczenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację. <p><u>interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci innej niż roztwór na skórę. <p><u>Rodzaj badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowane. ❖ Publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.

11.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.5.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 25.08.2017 r.

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności w populacji dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy dla rozważanych stanów w modelu (tj. odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie).

W przypadku nie odnalezienia użyteczności dla populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy poszukiwano użyteczności dla pacjentów z łuszczycą.

Tabela 49 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Użyteczności
Kryteria włączenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Pacjenci powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy. <p><u>Wartości użyteczności dla stanów:</u></p>

Parametr	Użyteczność
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ odpowiedź na leczenie ❖ brak odpowiedzi na leczenie ❖ leczenie początkowe (wartość wyjściowa) <p>Metoda pomiaru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ EQ-5D (preferowana) ❖ SF-36 ❖ SF-6D <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ pierwotne ❖ wtórne (w tym również analizy koszty użyteczność (CUA)) <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Filtry: Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ waga <i>utility</i> (podana w przedziale [0,1]), ❖ miara zysku lub straty <i>utility</i> (podana w przedziale [0,1])
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań dla łuszczycy owłosionej skóry głowy włączano by badania z łuszczycą ogółem). <p>Wartości użyteczności dla stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ brak możliwości wykorzystania użyteczności do stanów modelu <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane ❖ publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Waga <i>utility</i> podana w przedziale innym niż [0,1] lub w wartościach niepozwalających dokonać przekształcenia na wagę użyteczności w przedziale [0,1].

11.2. Etapy selekcji publikacji

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

11.3. Zidentyfikowane badania

11.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 114 abstraktów, wśród których 15 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dla BET/SAL w postaci roztworu (*Salbetan*[®]) stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Odnaleziony przegląd systematyczny analiz farmakoeconomicznych w leczeniu łuszczycy *Gutknecht 2016* [26] również nie zawiera analiz, w których oceniany byłby betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym. Należy, więc wnioskować, że nie ma również analiz ekonomicznych oceniających BET/SAL w populacji chorych na łuszczycę - czyli w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Odnaleziono jednakże dwie analizy ekonomiczne *Affleck 2011* [1] oraz *Sawyer 2013* [53], które oceniały stosowanie uwzględnionych w niniejszej analizie komparatorów (KAL/BET, KLO) w populacji wskazanej we wniosku - łuszczycy owłosionej skóry głowy. Zostały one włączone do dyskusji w niniejszym opracowaniu (rozdział 13).

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

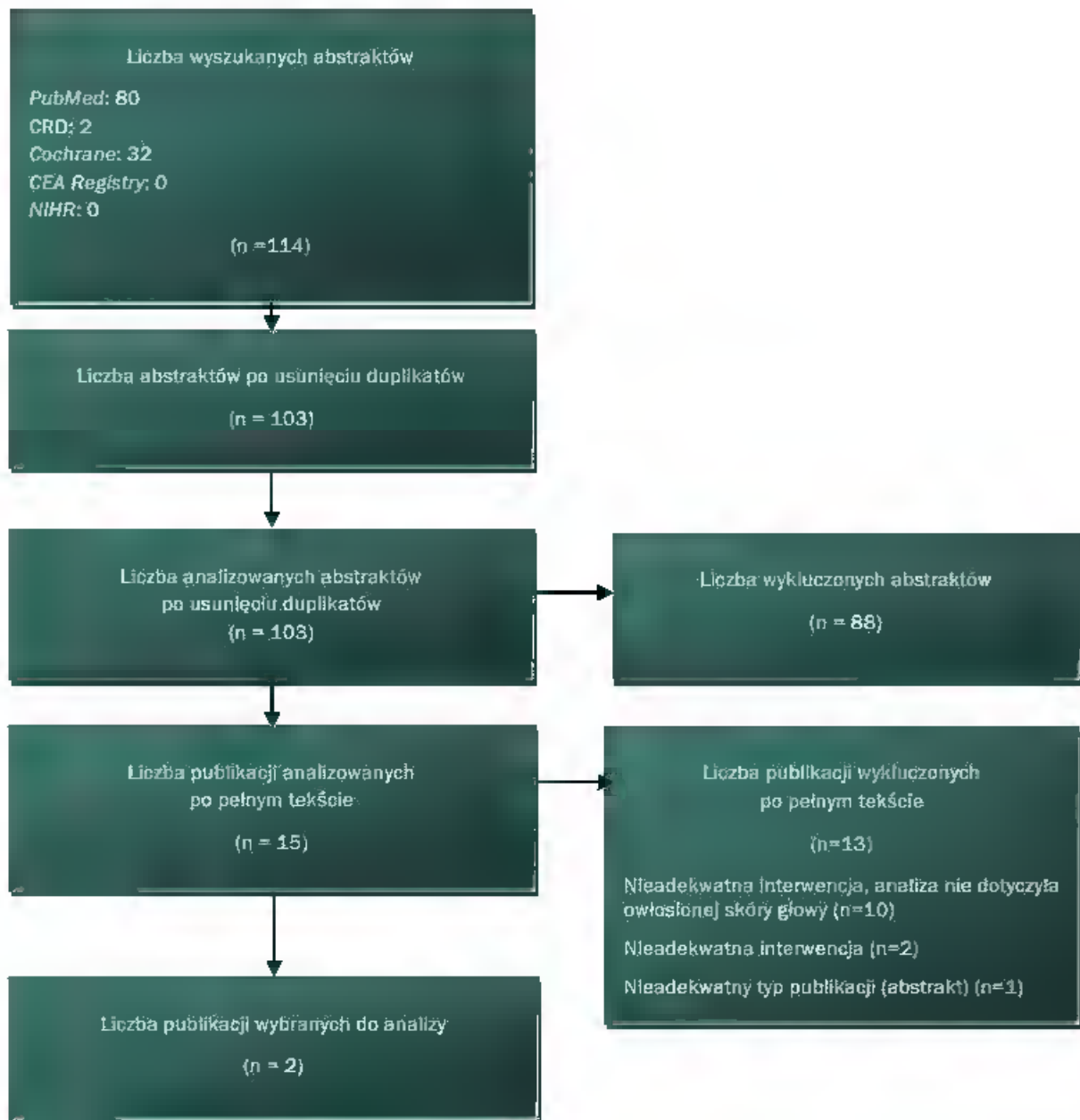


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [37]

11.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 19 abstraktów, wśród których 3 publikacje (Sawyer 2013 [53], Affleck 2011 [1], Rencz 2015 [50]) analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia pozostałych, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.

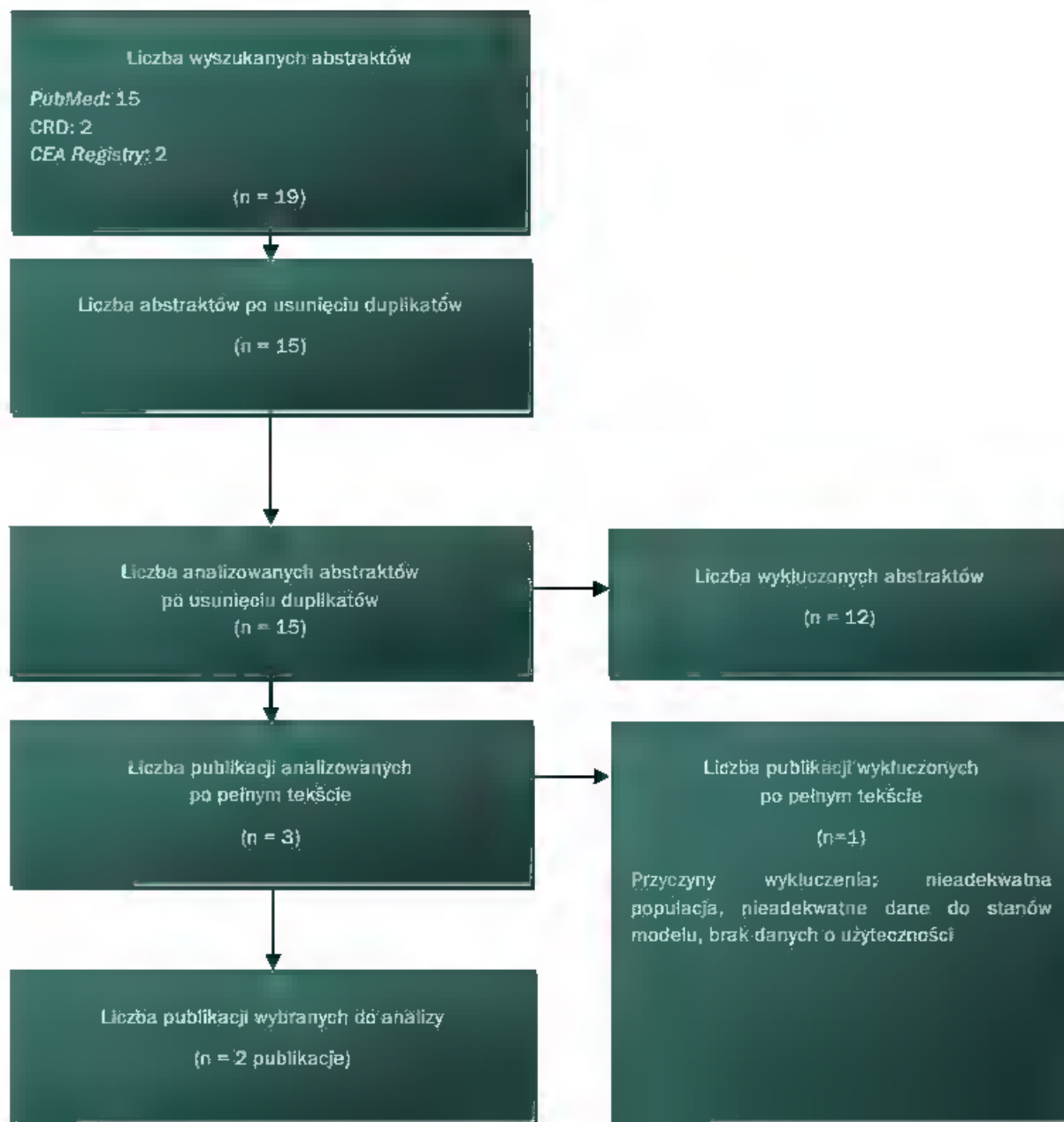


Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [37]

12. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Dostępność informacji na temat liczby zużytych ml/g substancji stosowanych na owłosioną skórę głowy oraz średniej długości ich stosowania w warunkach polskich. W opracowaniu wykorzystano jednak najlepsze źródła, na podstawie, których możliwe było przeprowadzenie stosownych kalkulacji, a zastosowane podejście do założeń przyjętych w analizie jest konserwatywne (równe zużycie leku w ramieniu BET/SAL i KLO). Zmianę parametru zużycie leku testowano w ramach analizy wrażliwości, która to wykazała stabilność wyników analizy podstawowej.
- ❖ Brak danych liczbowych o redukcji nasilenia świądu w ramieniu BET/SAL względem KLO mimo wykazania istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego w badaniu *Hilstrom 1982*. Z tego względu w analizie wrażliwości nie uwzględniono tego punktu końcowego w wynikach, co skutkowało tym, że BET/SAL przestaje być terapią dominującą względem KLO, jednakże jest terapią wysoce efektywną kosztowo (ICUR<43 334 PLN/QALY).
- ❖ Brak danych o odsetku nawrotów po skutecznym leczeniu BET/SAL oraz KLO w postaci roztworu. W analizie wykorzystano dane z publikacji *Poulin 2010* o częstości nawrotów po wcześniejszym zastosowaniu KLO w postaci szamponu. Konserwatywnie dla ramienia BET/SAL zastosowano takie same odsetki nawrotów, co dla ramienia KLO. Należy podkreślić, że w przeglądzie systematycznym *Feldman 2009* [21] wykazano, że skuteczność KLO nie różni się w zależności od zastosowanego podłoża leku (spreje, szampony, pianki i roztwory vs maść, krem). Co za tym idzie uzasadnione jest zastosowanie ryzyka nawrotu dla klobetazolu w postaci roztworu (0,05%) po uprzednim stosowaniu klobetazolu w postaci szamponu (0,05%).

Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez eksperta medycznego (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku *Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 oraz 100 ml dołączono do referencji [39]). Niepewne parametry natomiast zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki potwierdzają kosztową efektywność BET/SAL w postaci roztworu stosowanego dwa razy dziennie w porównaniu z KLO (potwierdzenie wiarygodności wyników; w większości testowanych parametrów BET/SAL pozostaje dominująca względem KLO, w jednym przypadku staje się terapią kosztowo efektywną a w jednym terapią wysoce

kosztowo efektywną). Dla zestawienia BET/SAL vs KAL/BET oceniana interwencja ma niższy współczynnik CUR w zakresie zmienności wszystkich uwzględnionych parametrów.

A zatem wyniki przeprowadzonej analizy świadczą o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

13. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności stosowania BET/SAL w postaci roztworu w porównaniu z klobetazolem w postaci roztworu oraz kalcyptriolu stosowanego w połączeniu z betametazonem w postaci żelu w populacji osób powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy, w ramach wykazu leków refundowanych. W tym celu skonstruowano model decyzyjny Markowa przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w rocznym oraz 60-cio tygodniowym horyzoncie czasowym. Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla poszczególnych porównań i perspektyw analizy (przygotowano dwa modele w programie *TreeAge* dla poszczególnych porównań z możliwością wyboru perspektywy). Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-żyteczność (CUA). Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były uzyskane lata życia skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ICUR) dla porównania BET/SAL vs KLO oraz w postaci zestawienia współczynników koszty-żyteczności (CUR) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET.

Podsumowanie wyników

Porównanie BET/SAL vs KLO

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania BET/SAL w postaci roztworu oraz KLO w postaci roztworu w populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,79 i 0,77 QALY (różnica BET/SAL versus KLO wynosi 0,02 QALY).

Całkowite koszty leczenia BET/SAL wynoszą odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są niższe odpowiednio o [REDACTED] od kosztów leczenia KLO z perspektywy NFZ/wspólnej (886,58 PLN/ 1 082,58 PLN).

Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy pokazują, że betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu jest strategią tańszą i bardziej efektywną w porównaniu do klobetazolu w postaci roztworu z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Z przeprowadzonej analizy wynika, że BET/SAL jest strategią dominującą nad KLO.

Porównanie BET/SAL vs KAL/BET

W 60-cio tygodniowym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania BET/SAL w postaci roztworu oraz KAL/BET w postaci żelu w populacji osób dorosłych uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,9036 i 0,9033 QALY.

Całkowite koszty leczenia BET/SAL wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta, natomiast odpowiednie koszty w ramieniu KAL/BET wynoszą 1 172,96 PLN/1 464,75 PLN.

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy pokazują, że BET/SAL w postaci roztworu jest strategią o niższym współczynniku koszty użyteczność (CUR). Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu BET/SAL wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej, natomiast analogiczny koszt dla ramienia KAL/BET wynosi 1 298,48/ 1 621,48 PLN/QALY.

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy nie odnaleziono publikacji przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników dla BET/SAL, KLO i KAL/BET uzyskanych w niniejszej analizie. Nie zidentyfikowano również analiz, w których oceniany byłby betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (tj. w populacji chorych na łuszczycę).

Jednakże odnaleziono dwie analizy koszty-użyteczność *Affleck 2011* [1] oraz *Sawyer 2013* [53] oceniające stosowanie KAL/BET w postaci żelu oraz KLO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Są to rozważane komparatory w niniejszej analizie. Z tego względu w ramach przeprowadzonej dyskusji odniesiono się do wyników modelowania dla ramienia KAL/BET oraz KLO w zidentyfikowanych analizach.

Celem analizy *Affleck 2011* było porównanie efektywności kosztowej KAL/BET z innymi preparatami stosowanymi miejscowo w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w Szkocji, tj. z kalcyptriolem (KAL), betametazonem dipropionianu, betametazonem valerianu oraz szamponem (zawierającym kwas salicylowy i dziegcie (smołę węglową)). Przeanalizowano 12 różnych ścieżek leczenia zróżnicowanych za pomocą kolejności stosowania czterech rozważanych interwencji w poszczególnych trzech liniach leczenia miejscowego (7 ścieżek zawierało KAL/BET, a 5 ścieżek nie zawierało w żadnej linii leczenia

KAL/BET). W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego pacjenci byli kierowani do leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach. Analizę przeprowadzono dla rocznego horyzontu czasowego z 4-tygodniowymi cyklami. Dane o efektywności klinicznej uzyskano na podstawie badań wyszukanych w drodze przeglądu systematycznego. Odpowiedź na leczenie miejscowe (zaczerpnięte z porównania pośredniego opartego na 10 badaniach RCT) definiowano, jako osiągnięcie kontroli choroby wg. kryteriów IGA (ang. *Investigator Global Assessment*) – definiowanej jako brak zmian bądź bardzo minimalne zmiany. Użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z badania *Ortonne 2009*. Głównym wynikiem analizy był ICUR porównujący średni efekt i koszt stosowania siedmiu ścieżek terapeutycznych zawierających KAL/BET w którejś z trzech linii leczenia vs średni efekt i koszt z pozostałych pięciu ścieżek leczenia nie zawierających KAL/BET. Wyniki analizy *Affleck 2011* wskazują, że zastosowanie KAL/BET w którejkolwiek linii leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy skutkowało uzyskaniem większego QALY o ok. 0,0025 przy równoczesnym zmniejszeniu wydatków o ok. 20-30 funtów.

Najbardziej adekwatną ścieżką leczenia uwzględnioną w analizie *Affleck 2012* do ścieżki leczenia rozważanej w niniejszej analizie jest KAL/BET→BET VAL→szampon, która to wiąże się z uzyskaniem QALY równego 0,7847 oraz kosztami całkowitymi wynoszącymi 230,89 £. W przeprowadzonej analizie przez *NUEVO HTA* rozważono ścieżkę KAL/BET→KLO→LECZ. SYSTEM, która to wiąże się z uzyskaniem QALY 0,9033 oraz kosztami całkowitymi wynoszącymi 1 172,96 PLN w 60-cio tygodniowym horyzontie czasowym. Koszty całkowite zestawionych ścieżek są zbliżone, a różnica w uzyskanych QALY wynika z faktu wyższości odsetka odpowiedzi na leczenie II linii - KLO (60% [8.3.3]) vs BET VAL (25,78% [1]) oraz III linii leczenia szampon (11,65% [1]) vs LECZ. SYSTEM (19,66% [8.3.3]) i dłuższego horyzontu czasowego (52 tyg. vs 60 tyg.). Warto podkreślić, że zakładana odpowiedź na leczenie KAL/BET równa 60,33% na cykl jest porównywalna z wartością przyjętą w niniejszej analizie – 59,14%, natomiast pozostałe rozważane interwencje w ścieżce leczenia mają znacznie niższą skuteczność niż KLO i LECZ. SYSTEM.

Analiza *Sawyer 2013* miała na celu wyłonić najbardziej kosztowo-efektywny schemat leczenia miejscowego dla łuszczycy umiejscowionej na całym ciele i osobno z uwzględnieniem tylko łuszczycy owłosionej skóry głowy. Oceniono stosowanie raz lub dwa razy dziennie KAL, KAL/BET, bardzo silny GKS (KLO), silny GKS (BET) oraz szampon dziegciowy w różnych sekwencjach dla trzech linii leczenia. Do oszacowania skuteczności terapii miejscowej wykorzystano prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z metaanalizy sieciowej. Pozostałe długoterminowe dane o skuteczności terapii, w tym o nawrotach, zostały zaczerpnięte z publikacji i opinii eksperta klinicznego. Użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z analizy *Affleck 2011*. Miara efektów leczenia

w analizie były lata życia skorygowane o jakość (QALYs). Uwzględnione koszty bezpośrednie obejmowały: koszty leczenia miejscowego, wizyt lekarskich oraz koszty terapii drugiego rzutu.

Wśród 169 ocenianych sekwencji leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy zestawionych w analizie Sawyer 2013, różnica między najbardziej i najmniej skutecznymi alternatywnymi ścieżkami leczenia była niewielka (0,0102 QALYs; 3,73 dni skorygowanych o jakość), jednakże różnice w kosztach porównywanych sekwencji leczenia były znaczne (448£). Wyniki analizy Sawyer 2013 wskazują, że zastosowanie sekwencji silny GKS→bardzo silny GKS (raz dziennie)→bardzo silny GKS (dwa razy dziennie) jest najbardziej opłacalną strategią (dominującą nad pozostałymi sekwencjami, czyli przynoszącą wyższe efekty i niższe koszty leczenia). Wyjątek stanowi sekwencja bardzo silny GKS→bardzo silny GKS→KAL/BET, w przypadku której strategia ta przynosi dodatkowe korzyści zdrowotne (Δ QALY = 0,00136) przy akceptowalnym dodatkowym koszcie równym 27£ względem sekwencji silny GKS→bardzo silny GKS (raz dziennie)→bardzo silny GKS (dwa razy dziennie) – czyli jest strategią kosztowo-efektywną.

W niniejszej analizie strategia silny GKS/kwas salicylowy→KAL/BET→LECZ. SYSTEM. jest strategią dominującą względem strategii bardzo silny GKS→KAL/BET→LECZ. SYSTEM. Ponadto wartości numeryczne (mimo braku możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej) strategii GKS/kwas salicylowy→bardzo silny GKS→LECZ. SYSTEM wskazują na nieznacznie wyższe efekty zdrowotne i znacznie niższe koszty stosowania niż strategia KAL/BET→bardzo silny GKS→LECZ. SYSTEM. Wnioski z niniejszej analizy wydają się nie odbiegać od wniosków płynących z opracowania Sawyer 2013.

14. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, że zastosowanie BET/SAL w postaci roztworu dwa razy dziennie jest strategią dominującą (terapią tańszą i bardziej efektywną) w porównaniu do KLO w postaci roztworu stosowanego dwa razy dziennie oraz strategią o niższym koszcie uzyskania jednostki efektu (QALY) niż strategia KAL/BET w postaci żelu stosowanego raz dziennie z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

W wyniku leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy, z udziałem betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 oraz 100 ml) w porównaniu do KLO w postaci roztworu uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w rocznym horyzoncie czasowym.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Salbetan*[®] jest terapią dominującą w porównaniu do KLO w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, natomiast w porównaniu do KAL/BET w postaci żelu jest terapią o niższym koszcie uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR).

Ponadto BET/SAL jest lekiem złożonym o szybkim początku działania, znacznym długotrwałym działaniu przeciwzapalnym, działaniu przeciwświądowym, zwężającym naczynia krwionośne, a dodatek kwasu salicylowego działającego złuszcząco skraca czas trwania leczenia.

15. Załączniki

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

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [52].

Parametr		Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):		
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 5.3
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 5.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)		
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 9.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 11
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12); opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 15.4 Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)		
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:		Rozdział 9.1 (Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33)
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/>	

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5 Rozdział 8.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Pliki Luszczycy_Salbetan vs Klobetazol.trex oraz Luszczycy_Salbetan vs KAL_BET.trex
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w byc. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>

Parametr	Komentarz
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input type="checkbox"/> BET/SAL vs KLO nie dotyczy <input checked="" type="checkbox"/> BET/SAL vs KAL/BET uwzględniono
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> • opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; • opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.5 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):	
7. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
8. Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
9. Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.2 oraz 10.1.3
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt. 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).	<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont roczny dla BET/SAL vs KLO oraz 60 tygodniowy dla BET/SAL vs KAL/BET, rozdział 9.2
Analiza musi zawierać: <ol style="list-style-type: none"> 1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1) 2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2) 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 i 19, [39]

15.2. Urzędowa marża detaliczna [59]

Ustala się urzędową marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu

medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej w wysokości:

Tabela 50 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x - 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x - 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x - 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x - 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% x (x - 80,00 PLN)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% x (x - 160,00 PLN)
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% x (x - 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% x (x - 640,00 PLN)
1 280,01 PLN	-	44,50 PLN + 1,25% x (x - 1 280,00 PLN)

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [59].

15.3. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*. W pierwszej kolejności poszukiwano polskich danych. Gdyby takich danych nie odnaleziono kryteria selekcji zostałyby poszerzone o dane dla innych krajów.

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.

Nawrót łuszczycy

Poszukiwanym parametrem był nawrót leczonej zmiany po zastosowanym leczeniu miejscowymi GKS (tj. betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym, kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem oraz klobetazolem).

Tabela 51 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów łuszczycy po zastosowanym leczeniu miejscowym w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania 25.08.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search psoriasis [mesh]	33 427
#2	Search psorias*	41 297
#3	Search psoriat*	15 228
#4	Search ((psoriasis [mesh]) OR psorias*) OR psoriat*	45 896
#5	Search scaip	32 871
#6	#4 AND #5	792
#7	Search relapse	477 402
#8	Search recurrence	411 730
#9	Search "Recurrence"[Mesh]	161 876
#10	Search Recurrences	47 557
#11	Search Recrudescence	413 664
#12	Search Recrudescences	411 863
#13	Search Relapses	425 730
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	504 564
#15	#6 AND #14	31

Odpowiedź na leczenie systemowe

Poszukiwanym parametrem była odpowiedź na leczenie po zastosowanym leczeniu systemowym (tj. metotreksatem, cyklosporyną oraz acytretyną).

Tabela 52 Strategia wyszukiwania danych dotyczących odpowiedzi na leczenie po zastosowanym leczeniu systemowym w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania 25.08.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search methotrexate	48 747
#2	Search "Methotrexate"[Mesh]	34 325
#3	Search Amethopterin	48 823
#4	Search (Methotrexate, AND (D) AND -Isomer))	35
#5	Search (Methotrexate, AND (DL) AND -Isomer))	6
#6	Search Mexate	48 747
#7	Search Methotrexate Sodium	48 747
#8	Search Methotrexate, Sodium Salt	48 747
#9	Search Methotrexate, Disodium Salt	48 747
#10	Search Methotrexate Hydrate	48 747
#11	Search Hydrate, Methotrexate	48 747

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#12	Search Methotrexate, Dicesium Salt	48 747
#13	Search Dicesium Salt Methotrexate	48 747
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	48 747
#15	Search ciclosporin	43 933
16	Search "Cyclosporine"[Mesh]	27 575
17	Search Cyclosporine A	42 997
18	Search Ciclosporin	43 933
19	Search Cyclosporin A	49 780
20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	50 700
21	Search acitretin	1 450
22	Search "Acitretin"[Mesh]	965
23	Search Etreтин	1 464
24	Search Isoacitretin	1 450
25	Search Isoetretin	1 451
26	Search 13-cis-Acitretin	1 450
27	Search Ro-13-7652	1 452
28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1 465
29	Search "Psoriasis"[Mesh]	33 406
30	Search (psoriasis)	43 579
31	#29 OR #30	43 579
32	#14 OR #20 OR #28	96 351
33	#31 AND #32 Filters: Systematic Reviews	189

15.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 53 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone-17,21-dipropionate	415
#2	betamethasone-17,21-dipropionate [Supplementary Concept]	379
#3	betamethasone dipropionate	669
#4	betamethasone propionate	417
#5	betamethasone	8 113
#6	betamethasone [Mesh]	6 819
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	8 113

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#8	Salicylic Acid	14 277
#9	Salicylic Acid [Mesh]	7 576
#10	Acid, Salicylic	14 277
#11	o-Hydroxybenzoic Acid	14 286
#12	Acid, o-Hydroxybenzoic	14 277
#13	o Hydroxybenzoic Acid	14 286
#14	Acid, ortho-Hydroxybenzoic	14 330
#15	ortho Hydroxybenzoic Acid	14 330
#16	2-Hydroxybenzoic Acid	14 346
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	14 339
#18	#7 AND #17	59
#19	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination [Supplementary Concept]	6
#20	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination ¹	6
#21	betamethasone dipropionate and salicylic acid drug combination	6
#22	betamethasone dipropionate - salicylic acid	10
#23	Diprosalic	11
#24	Salbetan	0
#25	Belosalk	6
#26	betamethasone dipropionate plus salicylic acid	5
#27	betamethasone dipropionate and salicylic acid	34
#28	betamethasone dipropionate with salicylic acid	34
#29	betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid	2
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	55
#31	#18 OR #30	80

Tabela 54 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone-17,21-dipropionate	43
#2	betamethasone-17,21-dipropionate [Supplementary Concept]	0
#3	betamethasone dipropionate	365
#4	betamethasone propionate	125
#5	betamethasone	1 870
#6	betamethasone [Mesh]	1 099
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 039

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#8	Salicylic Acid	770
#9	Salicylic Acid [Mesh]	0
#10	Acid, Salicylic	770
#11	o-Hydroxybenzoic Acid	0
#12	Acid, o-Hydroxybenzoic	0
#13	o Hydroxybenzoic Acid	2
#14	Acid, ortho-Hydroxybenzoic	0
#15	ortho Hydroxybenzoic Acid	0
#16	2-Hydroxybenzoic Acid	2
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	774
#18	#7 AND #17	36
#19	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination [Supplementary Concept]	0
#20	betamethasone dipropionate. salicylic acid drug combination	10
#21	betamethasone dipropionate and salicylic acid drug combination	10
#22	betamethasone dipropionate - salicylic acid	2
#23	Diprosalic	8
#24	Salbetan	0
#25	Belosalik	0
#26	betamethasone dipropionate plus salicylic acid	8
#27	betamethasone dipropionate and salicylic acid	26
#28	betamethasone dipropionate with salicylic acid	21
#29	betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid	2
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	26
#31	#18 OR #30	36

Tabela 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone-17,21-dipropionate	0
#2	betamethasone dipropionate	11
#3	betamethasone propionate	0
#4	betamethasone	79
#5	MeSH DESCRIPTOR Betamethasone EXPLODE ALL TREES	19
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	84
#7	Salicylic Acid	27

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#8	MeSH DESCRIPTOR "Salicylic Acid" EXPLODE ALL TREES	11
#9	Acid, Salicylic	0
#10	o-Hydroxybenzoic Acid	0
#11	Acid, o-Hydroxybenzoic	0
#12	o Hydroxybenzoic Acid	0
#13	Acid, ortho-Hydroxybenzoic	0
#14	ortho Hydroxybenzoic Acid	0
#15	2-Hydroxybenzoic Acid	0
#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	27
#17	#7 AND #17	2
#18	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination	0
#19	"betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination" [Supplementary Concept]	0
#20	betamethasone dipropionate and salicylic acid drug combination	0
#21	betamethasone dipropionate - salicylic acid	0
#22	Diprosalic	0
#23	Salbetan	0
#24	Belosalik	0
#25	betamethasone dipropionate plus salicylic acid	0
#26	betamethasone dipropionate and salicylic acid	2
#27	betamethasone dipropionate with salicylic acid	1
#28	betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid	0
#29	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2
#30	#18 OR #30	2

Tabela 56 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination	0
#2	betamethasone dipropionate and salicylic acid drug combination	0
#3	Diprosalic	0
#4	belosalik	0
#5	betamethasone dipropionate plus salicylic acid	0
#6	betamethasone dipropionate and salicylic acid	0
#7	betamethasone dipropionate with salicylic acid	0
#8	Salbetan	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	0

15.5. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 57 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 25.08.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search psoriasis	43 508
#2	Search "Psoriasis"[Mesh]	33 543
#3	Search #1 OR #2	43 508
#4	Search scalp	32 741
#5	Search #3 AND #4	762
#10	Search (utility OR utilities OR cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis)	241 340
#11	#5 AND #10	15

Tabela 58 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 25.08.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(psoriasis)	258
#2	MeSH DESCRIPTOR Psoriasis EXPLODE ALL TREES	244
#3	#1 OR #2	276
#4	scalp	94
#5	#3 AND #4	13
#6	utility OR utilities OR cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis	11 321
#7	#5 AND #6	2

Tabela 59 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 25.08.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	psoriasis	37 (9 publikacji)
#2	scalp psoriasis	10 (2 publikacje)

Tabela 60 Strategia wyszukiwania powiązania użyteczności z nasileniem świądu w bazie PubMed (data 06.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search psoriasis	43 507
#2	Search "Psoriasis"[Mesh]	34 428
#3	Search #1 OR #2	43 507
#4	Search utility	158 987

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#5	Search utilities	5 703
#6	Search „quality of life”	258 213
#7	#4 OR #5 OR #6	414 169
#8	pruritus	20 509
#9	Pruritus [Mesh]	12 231
#10	#8 OR #9	20 509
#11	#3 AND #7 AND #10	129

15.6. Kalkulacja zużycia zasobów poszczególnych leków

Tabela 61 Kalkulacja zużycia BET/SAL i KLO [29]

Lp	długość leczenia (tygodnie)	Średnie zużycie leku na tydzień (ml)
1	3	55
2	2	30
3	3	70
4	3	30
5	3	80
6	2	40
7	3	60
8	2	120
9	3	30
10	1	105
11	3	105
12	3	90
13	3	90
14	2	45
15	2	105
16	1	60
17	2	75
Średnia dla bet/sal i klo na cykl leczenia [ml]		166,18
Minimalne dawkowanie dla bet/sal i klo na cykl (4 tyg.) leczenia [ml]		125,0 (opinia eksperta medycznego - pacjent zużywa średnio 100 ml na 14 dni, a okres leczenia trwa średnio 2-3 tyg.)
Maksymalne dawkowanie dla bet/sal i klo na cykl (4 tyg.) leczenia [ml]		283,2 (kalkulacja na podstawie badania Hillstrom 1982; pacjent

Lp	dlugość leczenia (tygodnie)	Średnie zużycie leku na tydzień (ml)
		otrzymuje 4 butelki po 30 ml produktu na tydzień w razie potrzeby tj. do czasu całkowitej odpowiedzi na leczenie); [szczegóły NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm]

Tabela 62 Kalkulacja zużycia KAL/BET [34, 36, 60]

Bańanie	Zużycie leku na 8 tyg. [g]	Zużycie leku na 4 tyg. [g]
Jemec 2008	139,1	69,55
Kragballe 2009	b.d. 17,5 g na tydz.	70,00
Van de Kerkhof 2009	163,8	81,90
Średnia dawowanie dla kal/bet na cykl (4 tyg.) leczenia [g]		73,82
Minimalne dawowanie dla kal/bet na cykl (4 tyg.) leczenia [g]		70,0 (Kragballe 2009 [36])
Maksymalne dawowanie dla kal/bet na cykl (4 tyg.) leczenia [g]		112 g (ChPL [13])

15.7. Metaanaliza danych z badań – metodyka, wyniki

Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy proporcji, jest uzasadniona, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, definicji punktów końcowych, charakterystyki interwencji, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację. Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ($p < 0,01$), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie *StatDirect* wersja 3.

Poniżej zamieszczono wyniki metaanalizy proporcji dla odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych interwencji.

Wykres 13 Metaanaliza proporcji odpowiedzi na leczenie w ramieniu KAL/BET

Proportion meta-analysis

Method: Stuart-Ord (inverse double arcsine square root)

Stratum	Responding	Total	
1	362	541	jemec
2	114	207	kragballe
3	311	567	van de Kerkhof

Stratum	Proportion	95% CI (exact)		
1	0,669131	0,627715	0,708687	jemec
2	0,550725	0,480236	0,619739	kragballe
3	0,548501	0,506495	0,589999	van de Kerkhof

Stratum	Standardized effect	Variance	% Weights (fixed, random)		
1	0,669131	0,001847	41,131789	34,60667	jemec
2	0,550725	0,004819	15,761489	30,659378	kragballe
3	0,548501	0,001762	43,106722	34,733952	van de Kerkhof

Fixed effects (inverse variance)

Pooled proportion = 0,599044 (95% CI = 0,572439 to 0,625361)

Non-combinability of studies

Cochran Q = 19,342468 (df = 2) P < 0,0001

Moment-based estimate of between studies variance = 0,021242

I² (inconsistency) = 89,7% (95% CI = 64,2% to 94,8%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled proportion = 0,591423 (95% CI = 0,504342 to 0,675705)

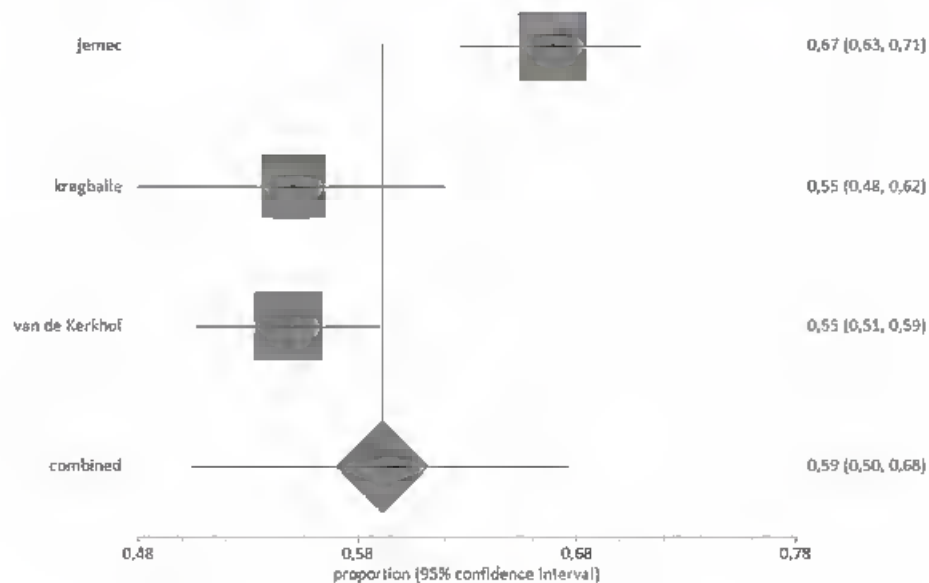
Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's <too few strata> +

Egger: bias = <too few strata> (95% CI = * to *) P = *

Harbord: bias = -3,737941 (92,5% CI = -102,167187 to 94,691304) P = 0,8023

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Wykres 14 Metaanaliza proporcji odpowiedzi na leczenie BET/SAL (dla porównania z KAL/BET)

Proportion meta-analysis

Method: Stuart-Ord (inverse double arcsine square root)

Stratum	Responding	Total	
1	21	25	Hillstrom 1982
2	32	38	Hillstrom 1978
3	23	30	Fredriksson 1976

Stratum	Proportion	95% CI (exact)		
1	0,84	0,639172	0,954621	Hillstrom 1982
2	0,842105	0,687466	0,93977	Hillstrom 1978
3	0,766667	0,577163	0,900662	Fredriksson 1976

Stratum	Standardized effect	Variance	% Weights (fixed, random)		
1	0,84	0,039216	26,984127	26,984127	Hillstrom 1982
2	0,842105	0,025974	40,740741	40,740741	Hillstrom 1978
3	0,766667	0,032787	32,275132	32,275132	Fredriksson 1976

Fixed effects (inverse variance)

Pooled proportion = 0,808645 (95% CI = 0,723619 to 0,881167)

Non-combinability of studies

Cochran Q = 0,680419 (df = 2) P = 0,7116

Moment-based estimate of between studies variance = 0

I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 72,9%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled proportion = 0,808645 (95% CI = 0,723619 to 0,881167)

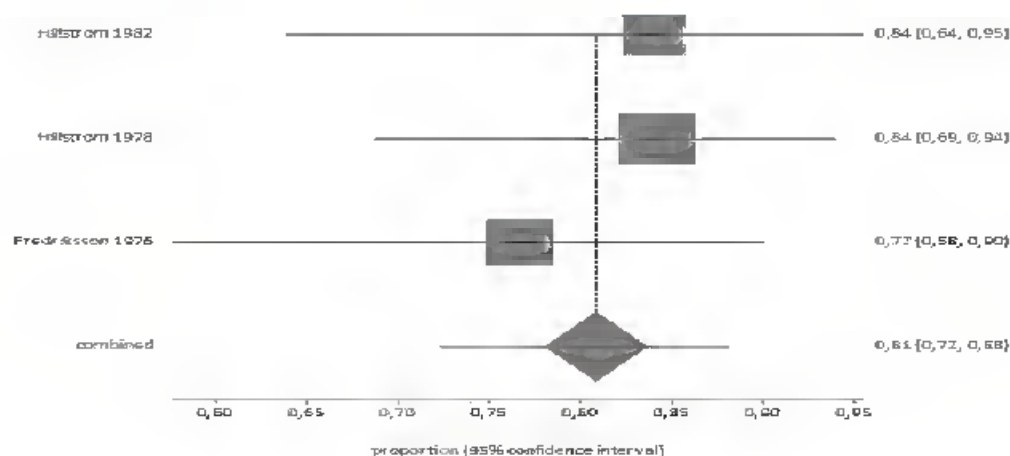
Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's <too few strata> *

Egger: bias = <too few strata> (95% CI = * to *) P = *

Harbord: bias = -1,072681 (92,5% CI = -48,8191 to 46,673738) P = 0,8806

Proportion meta-analysis plot (fixed effects)



Wykres 15 Metaanaliza proporcji odpowiedzi na leczenie systemowe (MTX, CSC, ACYT)

Metotreksat

Proportion meta-analysis

Method: Stouffer-Ors (Inverse double arcsine square root)

Stratum	Responding	Total	
1	9	37	Flyström 2008
2	26	43	Heydendael 2003
3	18	25	Doğra 10 mg
4	24	26	Doğra 25 mg
5	39	110	Revicki 2008
6	40	215	Barker 2011
7	5	25	Fallah arani 2011

Stratum	Proportion	95% CI (exact)		
1	0,243243	0,117725	0,411992	Flyström 2008
2	0,604651	0,4441	0,750292	Heydendael 2003
3	0,72	0,506123	0,879283	Doğra 10 mg
4	0,923077	0,748697	0,990545	Doğra 25 mg
5	0,354545	0,265674	0,451464	Revicki 2008
6	0,418605	0,35187	0,487616	Barker 2011
7	0,24	0,093564	0,451286	Fallah arani 2011

Stratum	Standardized effect	Variance	% Weights (fixed, random)	
1	0,243243	0,026667	7,739938	14,111138
2	0,604651	0,022089	9,076128	14,420034
3	0,72	0,039216	5,263158	13,150072
4	0,923077	0,037736	5,469656	13,256542
5	0,354545	0,00905	22,807088	15,724457
6	0,418605	0,00464	44,478844	16,187684
7	0,24	0,039216	5,263158	13,150072

Fixed effects (inverse variance)

Pooled proportion = 0,443391 (95% CI = 0,399439 to 0,487792)

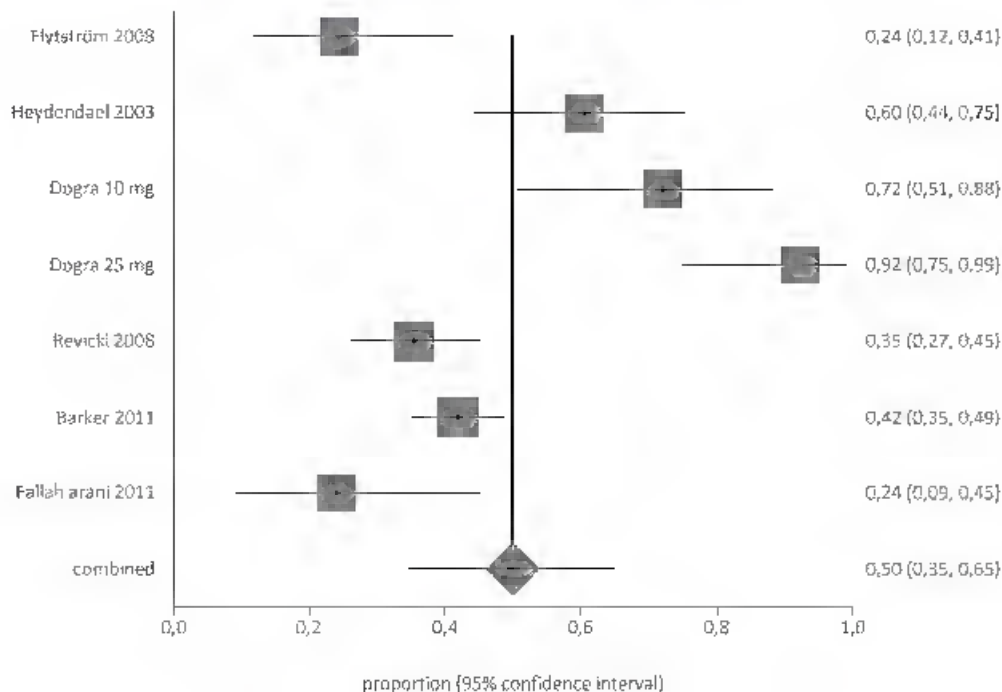
Non-combinability of studies

Cochran I² = 57,126912 (df = 6) P < 0,0001

Moment-based estimate of between studies variance = 0,145039

I² (inconsistency) = 89,5% (95% CI = 80,8% to 93,2%)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Proportion meta-analysis

Method: Stuart-Ord (inverse double arcsine square root)

Stratum	Responding	Total	
1	117	132	Laburte 1994
2	57	119	Laburte 1995
3	13	44	Meffert 1997
4	118	135	Kao 1998
5	111	137	Kao 1999
6	93	104	Thaci 2002
7	30	42	Heydenaerl 2003
8	11	18	Yoon 2007
9	17	33	Yoon 2008
10	18	31	Flystrom 2008
11	9	31	Gisondi 2008

Stratum	Proportion	95% CI (exact)		
1	0,885364	0,819587	0,924985	Laburte 1994
2	0,478992	0,388577	0,572477	Laburte 1995
3	0,295455	0,167644	0,452022	Meffert 1997
4	0,874074	0,806035	0,924902	Kao 1998
5	0,810219	0,724424	0,872124	Kao 1999
6	0,894731	0,818627	0,945305	Thaci 2002
7	0,714286	0,54161	0,842809	Heydenaerl 2003
8	0,75	0,551285	0,899092	Yoon 2007
9	0,515152	0,325441	0,692037	Yoon 2008
10	0,580645	0,390759	0,754524	Flystrom 2008
11	0,290323	0,142229	0,480361	Gisondi 2008

Stratum	Standardised effect	Variance	% Weights (fixed, random)		
1	0,885364	0,007547	15,745652	5,371048	Laburte 1994
2	0,478992	0,038358	14,200832	9,534869	Laburte 1995
3	0,295455	0,022472	3,255176	2,553487	Meffert 1997
4	0,874074	0,00728	16,102189	9,578445	Kao 1998
5	0,810219	0,007273	16,339865	9,982203	Kao 1999
6	0,894731	0,009559	11,418301	9,482429	Thaci 2002
7	0,714286	0,028529	5,050505	2,912739	Heydenaerl 2003
8	0,75	0,035088	3,385809	2,490406	Yoon 2007
9	0,515152	0,079851	3,992986	2,678594	Yoon 2008
10	0,580645	0,031746	3,743316	2,608339	Flystrom 2008
11	0,290323	0,031746	3,743316	2,608339	Gisondi 2008

Fixed effects (inverse variance)

Pooled proportion = 0,737408 (95% CI = 0,707157 to 0,766575)

Non-combinability of studies

Cochran $I^2 = 163,562205$ (df = 10) $P < 0,0001$

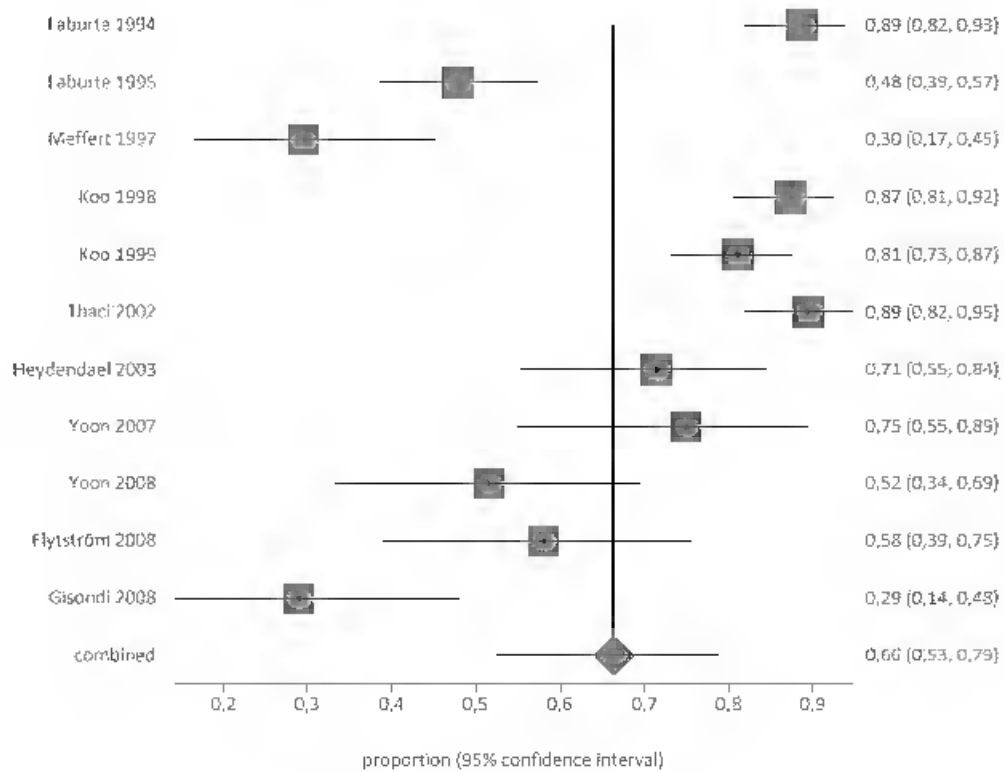
Moment based estimate of between studies variance = 0,209834

I^2 (inconsistency) = 93,9% (95% CI = 91,5% to 95,4%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled proportion = 0,653416 (95% CI = 0,525425 to 0,788402)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Próportia meta-analýs

Method: Stuart-Ord (Inverse double arcsine square root)

Stratum	Responding	Total	
1	6	20	Gisondi 2008
2	8	30	Caproni 2009

Stratum	Proportion	95% CI (exact)		
1	0,3	0,118932	0,542789	Gisondi 2008
2	0,266667	0,122795	0,456894	Caproni 2009

Stratum	Standardized effect	Variance	% Weights (fixed, random)		
1	0,3	0,04678	40,196078	40,196078	Gisondi 2008
2	0,266667	0,031797	59,803922	59,803922	Caproni 2009

Fixed effects (inverse variance)

Pooled proportion = 0,288053 (95% CI = 0,173254 to 0,418717)

Non-combinability of studies

Cochran Q = 0,073692 (df = 1) P = 0,786

Moment-based estimate of between studies variance = 0

I² (inconsistency) = 0% (95% CI = % to %)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled proportion = 0,288053 (95% CI = 0,173254 to 0,418717)

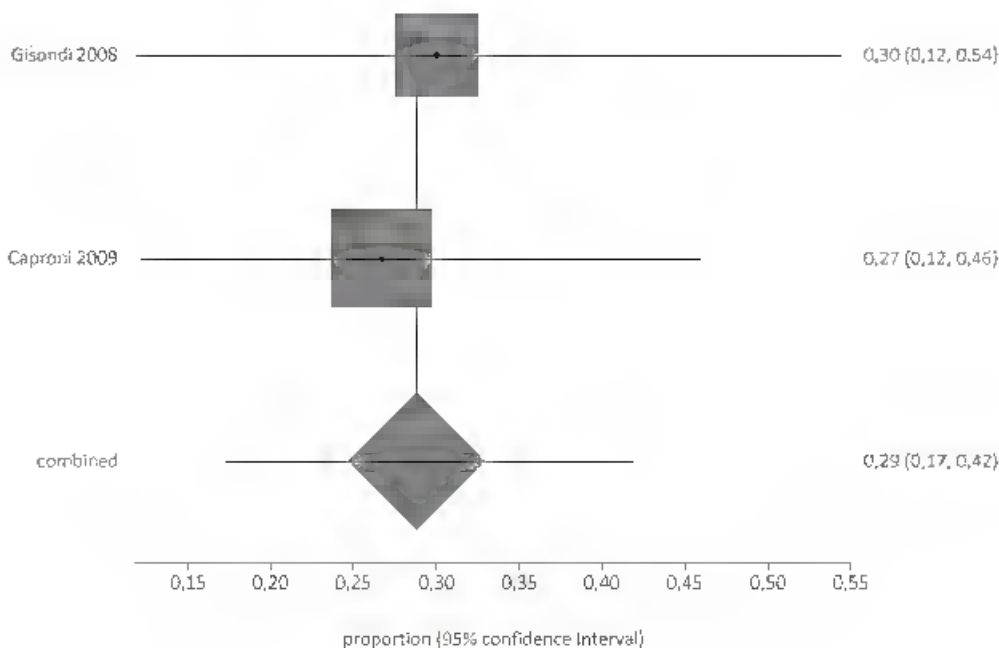
Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's <too few strata> *

Egger bias = <too few strata> (95% CI = * to *) P = *

Harbord bias = 1,793864 (92,5% CI = * to *) P = *

Proportion meta-analysis plot [fixed effects]



16. Spis tabel

Tabela 1 Uzasadnienie wyboru komparatora	12
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [59]	16
Tabela 4 Kalkulacja ceny hurtowej leku <i>Salbetan</i> [®]	25
Tabela 5 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Salbetan</i> [®]	25
Tabela 6 Koszty jednostkowe BET/SAL w postaci roztworu na skórę w zależności od perspektywy analizy	26
Tabela 7 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających KAL/BET w postaci żelu [44]	27
Tabela 8 Koszty jednostkowe KAL/BET w postaci żelu w zależności od perspektywy analizy	27
Tabela 9 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających klobetazol w postaci roztworu na skórę [44]	27
Tabela 10 Koszty jednostkowe klobetazolu w postaci roztworu na skórę w zależności od perspektywy analizy	28
Tabela 11 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających metotreksat, cyklosporynę i acytretynę do stosowania doustnego [44]	29
Tabela 12 Koszty leczenia systemowego w zależności od perspektywy analizy	31
Tabela 13 Koszt wizyt ambulatoryjnych w przypadku wystąpienia nawrotu lub braku skuteczności terapii	31
Tabela 14 Zużycie poszczególnych leków na cykl leczenia	32
Tabela 15 Kalkulacja prawdopodobieństw uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w modelu	40
Tabela 16 Kalkulacja prawdopodobieństw uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w modelu	41
Tabela 17 Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako osiągnięcie poprawy w skali PASI > 75%) po zastosowanym leczeniu systemowym (MTX, CSA, ACYT)	43
Tabela 18 Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie systemowe	45
Tabela 19 Kryteria włączenia publikacji dotyczących częstości nawrotu	45
Tabela 20 Częstość wystąpienia nawrotów po zastosowanym leczeniu miejscowymi BET/SAL, KLO lub KAL/BET w postaci roztworu na skórę lub żelu	46
Tabela 21 Prawdopodobieństwo uzyskania nawrotu łuszczyca na cykl	47
Tabela 22 Przegląd badań zawierający użyteczności w populacji dorosłych dla rozważanych stanów w modelu	49
Tabela 23 Użyteczności stanów zdrowia dla rozważanych stanów w modelu – analiza wrażliwości	51
Tabela 24 Zestawienie parametrów modelu dla porównania BET/SAL vs KAL/BET	51
Tabela 25 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych ml lub g na cykl leczenia	52
Tabela 26 Liczba wizyt ambulatoryjnych	53
Tabela 27 Zestawienie parametrów modelu dla porównania BET/SAL vs KLO	53
Tabela 28 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych ml lub g na cykl leczenia	54
Tabela 29 Liczba wizyt ambulatoryjnych	54
Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla BET/SAL vs KLO	57
Tabela 31 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla BET/SAL vs KLO	57
Tabela 32 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla BET/SAL vs KAL/BET	58

Tabela 33 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla BET/SAL vs KAL/BET	59
Tabela 34 Wyniki analizy podstawowej – porównanie BET/SAL vs KLO	60
Tabela 35 Wyniki analizy podstawowej – zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych BET/SAL vs KAL/BET	61
Tabela 36 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	64
Tabela 37 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa NFZ.....	66
Tabela 38 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa wspólna.....	67
Tabela 39 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania <i>Hilstrom 1982</i> [29].....	69
Tabela 40 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET – perspektywa NFZ	70
Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET – perspektywa wspólna	70
Tabela 42 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badań włączonych do oceny efektywności klinicznej [40] – zestawienie BET/SAL vs KAL/BET	72
Tabela 43 Parametry rozkładu beta dla prawdopodobieństw oraz użyteczności stanów zdrowia	73
Tabela 44 Parametry rozkładu BetaPERT dla dawkowania BET/SAL, KLO oraz KAL/BET.....	74
Tabela 45 Parametry rozkładu log-normalnego dla RR odpowiedzi na leczenie BET/SAL vs KLO.....	75
Tabela 46 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – porównanie BET/SAL vs KLO	76
Tabela 47 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – BET/SAL vs KAL/BET.....	78
Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	81
Tabela 49 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	82
Tabela 50 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	97
Tabela 51 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów łuszczycy po zastosowanym leczeniu miejscowym w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 25.08.2017 r.).....	98
Tabela 52 Strategia wyszukiwania danych dotyczących odpowiedzi na leczenie po zastosowanym leczeniu systemowym w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 25.08.2017 r.).....	98
Tabela 53 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.)	99
Tabela 54 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.).....	100
Tabela 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 11.09.2017 r.).....	101
Tabela 56 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 11.09.2017 r.)	102
Tabela 57 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 25.08.2017 r.).....	103
Tabela 58 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 25.08.2017 r.).....	103
Tabela 59 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 25.08.2017 r.).....	103
Tabela 60 Strategia wyszukiwania powiązania użyteczności z nasileniem świądu w bazie <i>PubMed</i> (data 06.09.2017 r.)	103
Tabela 61 Kalkulacja zużycia BET/SAL i KLO [29].....	104
Tabela 62 Kalkulacja zużycia KAL/BET [34, 36, 60]	105

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego.....	35
Diagram 2 Diagram <i>QUOROM</i> opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [37]	85
Diagram 3 Diagram <i>QUOROM</i> opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [37]	86
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dla porównania BET/SAL vs KLO	58
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dla porównania BET/SAL vs KAL/BET	59
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KLO z perspektywy NFZ	68
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KLO z perspektywy wspólnej	68
Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET z perspektywy NFZ	71
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BET/SAL vs KAL/BET z perspektywy wspólnej	71
Wykres 7 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania BET/SAL vs KLO (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ	76
Wykres 8 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania BET/SAL vs KLO (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa wspólna	77
Wykres 9 Krzywa akceptowalności (typu „ <i>net benefits</i> ”) strategii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ	77
Wykres 10 Krzywa akceptowalności (typu „ <i>net benefits</i> ”) strategii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa wspólna	78
Wykres 11 Niepewność oszacowania kosztów i efektów (wykres rozproszenia) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ	79
Wykres 12 Niepewność oszacowania kosztów i efektów (wykres rozproszenia) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa wspólna	79
Wykres 13 Metaanaliza proporcji odpowiedzi na leczenie w ramieniu KAL/BET	105
Wykres 14 Metaanaliza proporcji odpowiedzi na leczenie BET/SAL (dla porównania z KAL/BET)	107
Wykres 15 Metaanaliza proporcji odpowiedzi na leczenie systemowe (MTX, CSC, ACYT)	108

18. Referencje

1. Affleck A.G, Bottomley J. M., Auland M., Jackson P. & Rytto J. (2011) Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland, *Current Medical Research and Opinion*, 27:1, 269-284, DOI: 10.1185/03007995.2010.541023
2. 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
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779>
4. Analiza weryfikacyjna: Nr. AOTM-OT-4350-7/2014 dla: Wniosku o objęcie refundacją leku Daivobet® (kalcypotriol + betametazon), żel we wskazanlu: miejscowe leczenie łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczyca plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy
5. ATC/DDD index 2016 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp 15.02.2016 r.)
6. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 8.08.2017 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
7. Brazier J.E., Roberts J., Deverill M., (2002) The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics*, 21 (2), pp. 271-292. ISSN 0167-6296
8. Bronikowska-Kolasa, A., Borzęcki, A., Szponar, A. I wsp. (2008). Ocena wybranych aspektów jakości życia pacjentów z łuszczycą za pomocą kwestionariusza WHOQOL -100. „Nowa Medycyna”, 3, 4 -11. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1140,ocena-wybranych-aspektow-jakosci-zycia-pacjentow-z-luszczyca-za-pomoca-kwestiona.html#> (stan na 15.09.2017).
9. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016, Vol. 20(5) 375-431.
10. Caproni M., Antiga E., Melani L., Serum Levels of IL-17 and IL-22 Are Reduced by Etanercept, but not by Acitretin, in Patients with Psoriasis: a Randomized-Controlled Trial. *J Clin Immunol* (2009) 29:210-214.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Salbetan® w postaci roztworu na skórę (betametazon + kwas salicylowy).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate® w postaci roztworu na skórę (klobetazol).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet® w postaci żelu (kalcypotriol + betametazon).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® w postaci tabletek doustnych (metotreksat).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral® w postaci kapsułek (cyklosporyna).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason® w postaci kapsułek (acytretyna).
17. Dogra S., Krishna V. and Kanwar A. J., Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. CED 2012 British Association of Dermatologists. *Clinical and Experimental Dermatology*
18. Douglas G. A., Bland J.M., Standard deviations and standard errors. *Cancer Research UK/NHS Centre for Statistics in Medicine, Wolfson College, Oxford OX2 6UD. BMJ* 2005;331:903
19. de Korte, J., Sprangers, M.A.G., Mombers, F.M.C., Bos, J.D. (2004). Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. „The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings”, 9, 140-147.
20. Fallah Arani S., Neumann H., Hop W.C.J. and Thio H.B., Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *British Association of Dermatologists* 2011 164, pp855-861
21. Feldman S.R., Yentzer B.A., Topical Clobetasol Propionate in the Treatment of Psoriasis A Review of Newer Formulations. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (6): 397-406.
22. Flystrom I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I-M., Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Journal Compilation 2007 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology* 2008 158, pp116-121
23. Fredriksson T. A clinical comparison of 3 corticosteroid alcoholic solutions in the treatment of psoriasis of the scalp. *Pharmatherapeutica* 1976;1(4):252-6.

24. Gisondi P., Del Giglio M., Cotena C., Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *British Journal of Dermatology* 2008 158, pp1345-1349
25. Gisondi P., Del Giglio M., Di Francesco V., Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *m J Clin Nutr* 2008;88:1242-7.
26. Gutknecht M., Krenske M., Augustin M., Health economic analyses of psoriasis management: a systematic literature search. *Arch Dermatol Res* (2016) 308:601-616
27. Hatswell A.J., Ilo T., Ganguly R., et al., Mapping from SF-6D to EQ-5D: Changes in estimates based on the choice of algorithm. *Value In Health* 17 2014 A323 – A686.
28. Hawro T., Zalewska A., Jakość życia i stygmatyzacja a nasilenie zmian skórnych i świada u osób chorych na łuszczycę, w: T. Rzepa, J. Szepietowski i R. Śaba (red.), *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry* (s. 42-51). Wrocław: Wydawnictwo Cornetis
29. Hillström L., Pettersson L., Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of the scalp. *J Int Med Res.* 1982;10(6):419-22
30. Hillstrom L., Pettersson L. Studies with betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) in psoriasis and seborrheic eczema of the scalp. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1978;24 (1):46-50
31. Hoim M.V., Ekman M., Rytto J., The cost-effectiveness of a new gel formulation of calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of scalp psoriasis in Norway. 13th Euro Abstracts
32. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2012. s. 1955, 1987-1998
33. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, informator o umowach na rok 2017 (stan na 01.09.2017 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
34. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, Berne B, Figueiredo A, Austad J. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Sep;59(3):455-63.
35. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1998; 139: 88-95.
36. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segaeert S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2009 Jul;161(1):159-66..
37. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFJAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFQjCNEQ-pXB7k0PyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJsd_IStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4
38. Mrowietz U., Chouela E.N., Mallbris L. et al., Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. *JEADV* 2015, 29, 1114-1120.
39. NUEVO HTA. *Opinia eksperta medycznego wykorzystana w analizie uzyskana drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych* [redacted] (specjalizacja: Dermatologia i wenerologia). Kraków 2017 r.
40. NUEVOHTA. *Analiza efektywności klinicznej betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (Salbetan®) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych*. Kraków 2017 (praca niepublikowana).
41. NUEVOHTA. *Analiza problemu decyzyjnego betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (Salbetan®, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy*, Kraków 2017 (praca niepublikowana).
42. NUEVOHTA. *Analiza wpływu na budżet betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (Salbetan®, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy*, Kraków 2017 (praca niepublikowana).
43. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.

44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
45. Ortonne J.P., Ganslandt C., Tan J., et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J EADV* 2009, 23, 919–926
46. Papp K. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. 1st Edition, June 2009
47. Poulin Y., Papp K., Bissonnette R., et al., Clobetasol Propionate Shampoo 0.05% Is Efficacious and Safe for Long-term Control of Scalp Psoriasis. *Cutis*. 2010;85:43-50
48. Poulin Y., Papp K., Bissonnette R., et al., Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2010; 21:185–192
49. Psoriasis Assessment and management of psoriasis. NCGC National Clinical Guideline Centre. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. October 2012.
50. Rencz F., Holl P., Karpati S., et al., Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity *J EADV* 2015, 29, 1398–1405
51. Romańska-Gocka K., *Farmakoterapia łuszczycy, Terapia i leki*, 2009, tom 65, nr 9, s. 647-654.
52. 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.
53. Sawyer L, Samarasekera EJ, Wonderling D, Smith CH. Topical therapies for the treatment of localized plaque psoriasis in primary care: a cost-effectiveness analysis. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):1095-105. doi: 10.1111/bjd.12261.
54. Schmitt J., Rosumek S., Thomaschewski G., et al., Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* (2014) 170, pp274–303
55. Schmitt J., Zhang Z., Wozel G., et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* 2008 159, pp513–526
56. Szepietowski J. i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego, *Przegląd Dermatologiczny*, 2012/2 s. 83-95
57. Szepietowski J., Reich A., Palotai T., et al. Zadowolenie pacjentów z leczenia przeciwłuszczycowego: wyniki badania PSO Survey w Polsce. *Dermatologia Kliniczna* 2009; 11(3): 129-133.
58. Thaçi D., Bräutigamb M., Kaufmanna R., Body-Weight-Independent Dosing of Cyclosporine Micro-Emulsion and Three Times Weekly Maintenance Regimen in Severe Psoriasis. *Dermatology* 2002;205:383–388
59. 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.
60. van de Kerkhof PC, Hoffmann V, Anstey A et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):170-6.
61. Wang T.S., Tsai T.F., Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* DOI 10.1007/s40257-016-0222-4.
62. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 79/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lipca 2017 r. w sprawie szczegółowych warunków wypłaty należności i rozliczania kwoty zobowiązania wynikających z realizacji postanowień rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie w sprawie ogólnych warunków umów („Wykaz produktów rozliczeniowych finansowanych przez Narodowy Funduszu Zdrowia na podstawie rozporządzenia zmieniającego OWU”).
63. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
64. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

19. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOR]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOR]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOR]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy

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

Data zakończenia analizy: 29.09.2017 r.

Konflikt interesów:

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