

Toctino *(alitretynoina)*

*w leczeniu dorosłych chorych
z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk*

Analiza wpływu na budżet płatnika

Wersja 1.0

Kraków 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Streszczenie	5
Wykaz skrótów	8
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	9
1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	10
1.1.1. Cel.....	10
1.1.2. Metodyka.....	10
1.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	12
1.1.4. Perspektywa analizy	15
1.1.5. Horyzont czasowy.....	15
1.1.6. Porównywane scenariusze	15
1.1.7. Populacja docelowa.....	16
1.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	27
1.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	32
1.1.10. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	32
1.1.11. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym i istniejącym.....	33
1.1.12. Średnia długość leczenia pacjenta / rok	35
1.1.13. Analiza kosztów	38
1.1.14. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	47
1.2. Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowania i prognoz w analizie wpływu na budżet	48
1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	51
1.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	78
1.5. Aspekty etyczne i społeczne	79
1.6. Dyskusja i ograniczenia analizy.....	81
1.7. Wnioski końcowe	83
2. Piśmiennictwo	84
3. Załączniki	90
3.1. Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	90

3.2.	Wyszczególnienie założeń na podstawie których dokonano oszacowania w analizie wpływu na budżet.....	92
3.3.	Wyniki badania ankietowego	93
3.4.	Projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”98	
3.5.	Ceny badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców.....	101
3.6.	Wkład autorów w opracowanie raportu	103
3.7.	Spis tabel	103
3.8.	Spis wykresów	105

Streszczenie

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Toctino (alitretynoina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Toctino:

- 30 kapsułek o zawartości 30 mg alitretynoiny (EAN 5909990821891),
- 30 kapsułek o zawartości 10 mg alitretynoiny (EAN 5909990821860).

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w programie lekowym „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Metodyka

- Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:
- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia alitretynoiną w ramach wnioskowanego programu lekowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Toctino nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji

produktu leczniczego Toctino w ramach programu lekowego);

- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Toctino;
- obliczenie wyników inkrementalnych analizy wpływu na budżet, tj. wyznaczenie prognozy oszczędności inkrementalnych albo kosztów inkrementalnych w wydatkach płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino.

W analizie podstawowej, liczebność populacji docelowej dla alitretynoiny oszacowano na podstawie prognozy ludności w Polsce (GUS) oraz najbardziej wiarygodnych odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechniania sCHE opornego na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami (*Crane 2017*).

Liczebność populacji objętej wnioskowanym programem oszacowano na podstawie prognoz przyszłych udziałów rynkowych alitretynoiny, przedstawionych przez polskich ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety. W analizie podstawowej przyjęto, [REDAKTOWANE]. W scenariuszach istniejącym i nowym uwzględniono technologie opcjonalne wskazane przez polskich ekspertów jako terapie stosowane w Polsce w rozważanym wskazaniu: kontynuacja leczenia miejscowego, PUVA, acytretynę, azatioprynę, cyklosporynę i krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów systemowych.

Wnioskowane ceny zbytu netto alitretynoiny otrzymano od Wnioskodawcy. W oparciu o zapisy Ustawy o refundacji przyjęto, że produkt Toctino będzie objęty odrębną grupą limitową i wydawany

świadzeniobiorcom bezpłatnie w ramach świadczeń z zakresu programów lekowych. Koszty terapii opcjonalnych ustalono w oparciu o ceny urzędowe (MZ 25/10/2017) i rzeczywistą wartość refundacji (DGL 20/10/2017). Należy przy tym zaznaczyć, że żadna terapia opcjonalna nie jest obecnie zarejestrowana ani refundowana we wskazaniu ciężkiego przewlekłego CHE, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna, acytretyna i prednizon) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej. Na tej podstawie, w analizie podstawowej założono refundację preparatów acytretyny, cyklosporyny i systemowych GKS oraz finansowanie procedury PUVA z budżetu płatnika, natomiast w ramach AW testowano skrajne założenia dotyczące współpłacenia NFZ za leki. W analizie kosztów uwzględniono koszty leków oraz monitorowania leczenia (kwalifikacja do programu, monitorowanie i diagnostyka w programie, wizyty ambulatoryjne w ramach AOS).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Toctino obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), równolegle przeprowadzono dwa warianty oszacowań: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Model wpływu na budżet płatnika wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2010. Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej wynosi odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Prognozowana w wariantcie podstawowym analizy liczba pacjentów otrzymujących alitretynoinę w ramach programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED]

BIA: Wariant podstawowy

W analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Toctino, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą kolejno [REDACTED]

[REDACTED] w scenariuszu istniejącym. W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego, [REDACTED]

[REDACTED] w pierwszych trzech latach od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino [REDACTED] w scenariuszu nowym.

W analizie bez uwzględnienia RSS dla produktu Toctino, **dotatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno** [REDACTED]

[REDACTED] w pierwszych trzech latach od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino wynosi [REDACTED]

[REDACTED] w trzecim roku refundacji w scenariuszu nowym.

Ze względu na niewielki udział wydatków świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach leczenia, wyniki analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P) były bardzo zbliżone do przedstawionych wyników z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP).

BIA: Wariant minimalny

Minimalny inkrementalny wpływ na budżet płatnika publicznego, oszacowany przy założeniu minimalnych udziałów rynkowych alitretynoiny w scenariuszu nowym, wynosi – kolejno w pierwszych trzech latach refundacji alitretynoiny:

- [redacted] w analizie z uwzględnieniem RSS
- [redacted] w analizie bez uwzględnienia RSS.

BIA: Wariant maksymalny

Maksymalny inkrementalny wpływ na budżet płatnika publicznego, oszacowany przy założeniu maksymalnych udziałów rynkowych alitretynoiny w scenariuszu nowym, wynosi, kolejno w pierwszych trzech latach refundacji alitretynoiny:

- [redacted] w analizie z uwzględnieniem RSS
- [redacted] w analizie bez uwzględnienia RSS.

Wnioski końcowe

Alitretynoina jest jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, którego skuteczność została potwierdzona w wiarygodnych badaniach z randomizacją. Zgodnie z wnioskiem o objęcie produktu Toctino refundacją ze środków publicznych zakłada się stosowanie alitretynoiny u dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, opornym na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego w ramach dedykowanego programu lekowego.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Toctino spowoduje [redacted]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza Kliniczna
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	Analiza wrażliwości
BACH	Akronim od <i>The Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis</i>
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
CHE	Przewlekły wyprysk rąk (z ang. <i>chronic hand eczema</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
CRP	Białko C reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i>)
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (z ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DGL	<i>Departament Gospodarki Lekami</i>
DLQI	<i>Dermatology Quality of Life Index</i>
FT3	Wolna trójjodotyronina
FT4	Wolna tyroksyna
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy systemowe
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i>)
HECSI	The hand eczema severity index
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>)
JPG	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
mTLSS	<i>Modified Total Lesion Symptom Score</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PF	Przewodnik fotograficzny
PGA	Całościowa ocena przez lekarza (z ang. <i>Physician Global Assessment</i>)
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentek
PUVA	<i>Psoralen ultra-violet A</i>

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1. Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Toctino (alitretynoina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Toctino:

- 30 kapsułek o zawartości 30 mg alitretynoiny (EAN 5909990821891),
- 30 kapsułek o zawartości 10 mg alitretynoiny (EAN 5909990821860).

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w programie lekowym.

1.1.2. Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia alitretynoiną w ramach wnioskowanego programu lekowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Toctino nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Toctino w ramach programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Toctino;

- obliczenie wyników inkrementalnych analizy wpływu na budżet, tj. wyznaczenie prognozy oszczędności inkrementalnych albo kosztów inkrementalnych¹ w wydatkach płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino.

Analizę wykonano w następujących wariantach:

- Analiza podstawowa, która przedstawia oszacowanie najbardziej prawdopodobnego wpływu na budżet;
- Analiza wrażliwości, która przedstawia oszacowania wpływu na budżet przeprowadzone dla alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu; w ramach analizy wrażliwości wyznaczono warianty minimalny i maksymalny, przedstawiające odpowiednio minimalny oraz maksymalny prognozowany wpływ na budżet.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Toctino obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), równoległe przeprowadzono dwa warianty oszacowań: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego RSS.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Model wpływu na budżet płatnika wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2010.

W celu zapewnienia odpowiedniej metodologii oraz wiarygodności wyników, analizę przeprowadzono zgodnie z:

- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016);
- zapisami Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

¹ oszczędności/koszty inkrementalne oznaczają różnicę pomiędzy kosztem w scenariuszu nowym i kosztem w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy koszty w scenariuszu nowym są mniejsze od kosztów w scenariuszu istniejącym stwierdza się oszczędności inkrementalne; w przeciwnym przypadku, stwierdza się wydatki inkrementalne.

1.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Obecnie leczenie lekiem Toctino (alitretynoina) nie stanowi świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego u osób dorosłych (MZ 25/10/2017).

Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie następujących prezentacji leku Toctino:

- Toctino 30 mg × 30 kapsułek miękkich
- Toctino 10 mg × 30 kapsułek miękkich,

w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)” (Rozdział 3.4).

Zgodnie z ustawą o refundacji 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.*” (art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji; Ustawa 2011).

Ustawa o refundacji dopuszcza również sytuację, w której „*po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:*

- 1) *odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;*
- 2) *wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;*” (art. 15. ust. 3 Ustawy o refundacji; Ustawa 2011).

Biorąc pod uwagę:

- brak refundowanych leków o zbliżonym do alitretynoiny działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania;
- brak refundowanych leków, które charakteryzują się podobnym efektem zdrowotnym lub zbliżonym dodatkowym efektem zdrowotnym uzyskiwanym pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;

- brak odpowiedników preparatu Toctino refundowanych w rozważanym wskazaniu;

na podstawie art. 15 ust. 2 oraz ust. 3 Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Toctino refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca alitretynoinę.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Toctino zostanie zakwalifikowany do bezpłatnego poziomu odpłatności (zob. Tabela 1).

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Toctino.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryteria kwalifikacji do tego poziomu odpłatności – lek Toctino będzie refundowany w ramach programu lekowego

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Toctino wynosi:

- [REDACTED] za opakowanie Toctino 30 mg × 30 kapsułek miękkich;
- [REDACTED] za opakowanie Toctino 10 mg × 30 kapsułek miękkich.

W kalkulacji ceny hurtowej brutto uwzględniono obowiązujące stawki: VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

Nazwa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Podstawa limitu	Limit finansowania [zł]
Toctino 30 mg × 30 kapsułek miękkich	████████	████████	████████	█	████████
Toctino 10 mg × 30 kapsułek miękkich	████████	████████	████████	█	████████

Koszt refundacji alitretynoiny ze strony płatnika publicznego jest równy ██████████

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Toctino obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), dotyczący ██████████

██

██

██

██

██

██

██

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Toctino w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego u osób dorosłych podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Toctino.

Cena zbytu netto	Toctino, kapsułki miękkie, 30 mg: ██████████ Toctino, kapsułki miękkie, 10 mg: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w programie lekowym, w ramach wnioskowanego programu „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
Lek wyznaczający podstawę limitu w grupie	██

Proponowany instrument dzielenia ryzyka

1.1.4. Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego i pacjenta, PPP+P).

1.1.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012), horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

W Wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się, aby w analizie wpływu na budżet przyjęty został przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMI 2016).

W związku z założeniem, że lek Toctino osiągnie docelowe udziały w rynku w trzecim roku refundacji, w analizie wpływu na budżet oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie trzech pierwszych lat od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych; przy czym – biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku refundacyjnego i przewidywaną długość procesu refundacyjnego – założono, że rozpoczęcie refundacji leku Toctino nastąpi w lipcu 2018 roku. Horyzont BIA obejmuje zatem przedział czasowy od początku lipca 2018 r. do końca czerwca 2021 r.

1.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano prognozowane wydatki płatnika w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym i nowym:

- **Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Toctino nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Przyjęto stopniową zmianę liczebności populacji wynikającą z prognozy demograficznej populacji Polski oraz stałe w czasie udziały poszczególnych technologii opcjonalnych medycznych (w oparciu o wyniki badania ankietowego).
- **Scenariusz nowy** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Toctino we wnioskowanym wskazaniu (prognozowana data wprowadzenia programu lekowego: lipiec 2018 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Toctino spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z częściowego zastąpienia aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych przez terapię alitretynoiną.

1.1.7. Populacja docelowa

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci w wieku od 18 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami, zgodnie z poniższą definicją:

- ciężki wyprysk potwierdzony oceną kliniczną (za pomocą skali *Physician Global Assessment scale*);
- wyprysk rąk utrzymujący się > 3 miesiące mimo stosowanego leczenia lub nawracający ≥ 2 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- brak odpowiedzi na leczenie lub jedynie przemijająca odpowiedź na przynajmniej 4 tygodniową terapię miejscowymi silnymi kortykosteroidami, lub przeciwwskazania do zastosowania terapii miejscowymi kortykosteroidami.

Szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)” przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.4).

1.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Definicja jednostki chorobowej

Wyprysk rąk (ang. *hand eczema, hand dermatitis*) jest pojęciem odnoszącym się do zespołu charakterystycznych cech klinicznych wspólnych dla grupy chorób (Śpiewak 2012). Wyprysk rąk występuje

z częstością ok. 10% w populacji ogólnej, co czyni go jedną z najpowszechniejszych chorób dermatologicznych. W Niemczech wyprysk skórny uznawany jest dodatkowo za najczęściej diagnozowaną dermatozę zawodową (Skudlik 2008). Podłoże etiologiczne jest zróżnicowane, jednak najczęściej wywołują go liczne substancje drażniące i alergeny kontaktowe. Oprócz wieloczynnikowej etiopatogenezy, wyprysk rąk charakteryzuje różnorodna morfologia zmian skórnych. Ze względu na przewlekły i nawrotowy charakter, schorzenie często doprowadza do absencji chorobowej, a nawet utraty pracy. Dodatkowo, oprócz wpływu na sytuację zawodową, wyprysk rąk dotyczy również społecznych aspektów życia i może prowadzić do problemów psychospołecznych (Batycka-Baran 2009). Dodatkowo, niejednorodna etiopatogeneza powoduje, że nie ma w pełni ustalonych zasad postępowania, a dotychczasowa terapia z wyboru – aplikacja miejscowych glikokortykosteroidów, nie zawsze jest w pełni skuteczna (Wolska 2012).

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację wyprysku rąk zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób.

Tabela 4. Klasyfikacja wyprysku rąk zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10).

Kod ICD	Jednostka chorobowa
L20	Atopowe zapalenie skóry
L23	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
L24	Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia
L25	Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry
L30	Inne postacie zapalenia skóry

Chorobowość i zapadalność na wyprysk rąk

Jedynym odnalezionym polskim badaniem epidemiologicznym jest próba Doryńska 2010, w której podjęto próbę oszacowania chorobowości na wyprysk rąk (*hand dermatitis*) wśród grupy 691 losowo wybranych osób w wieku od 20 do 73 lat przynależących do różnych grup zawodowych (personel medyczny, strażacy) i studentów oraz jej związku z aktywnością zawodową, stosując w tym celu polską wersję skróconego kwestionariusza *Nordic Occupational Skin Questionnaire*. Otrzymane odpowiedzi pozwoliły ocenić, że chorobowość punktowa (*point prevalence*) dotyczy 1,9% osób, chorobowość jednoroczna 10,1% osób, a chorobowość życiowa 17,3% (Doryńska 2010).

Wszystkie pozostałe odnalezione źródła danych epidemiologicznych dotyczących wyprysku rąk pochodzą z zagranicznych badań, co podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 5). Ogółem, chorobowość

jednoroczna na wyprysk rąk mieści się w granicach 0,40-17,5%, natomiast zapadalność wynosi od 2,9-8,8 przypadków na 1000 osobolat.

Tabela 5. Chorobowość i zapadalność na wyprysk rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobolat]
					punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Dane opublikowane w przeglądzie systematycznym Thyssen 2010</i>								
<i>Agrup 1969</i>	1964-1965	Szwecja	107 206	≥10	2,3%	–	–	–
<i>Johnson 1978</i>	1971-1974	USA	20 749	1–74	–	–	16%	–
<i>Peltonen 1979</i>	1976–1977	Finlandia	980	10–74	4%	–	–	–
<i>Menne 1982</i>	1978	Dania	1 961	16–99	–	–	–	–
<i>Kavli 1984</i>	1979	Norwegia	14 667	20–54	–	8,9%	–	–
<i>Lantinga 1984</i>	1979	Holandia	1 919	27–58	5,8%	–	–	–
<i>Lantinga 1984</i>	1982	Holandia	1 992	30–61	7,1%	–	–	7,9
<i>Meding 1990, Meding 1987</i>	1982–1983	Szwecja	16 584	20–65	5,4%	11,8%	–	–
<i>Meijer 1995</i>	1995	Szwecja	520	18–24	–	–	–	–
<i>Thyssen 2009</i>	1990	Dania	573	18–69	–	–	20,6%	–
<i>Smit 1993</i>	1992	Holandia	670	20–60	–	–	8,2%	–
<i>Dotterud 1995</i>	1994	Norwegia	551	7–12	3,5%	–	6,5%	–
<i>Bryld 2000</i>	1996	Dania	5 610	20–44	4,7%	–	17%	–
<i>Meding 2002, Meding 2004</i>	1996	Szwecja	2 218	20–65	–	9,7%	17,4%	5,5
<i>Fung 2000</i>	1996–1997	Hong Kong	1 006	6–21	3,4%	–	–	–

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobolat]
					punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Mattila 2001</i>	1996–1997	Finlandia	284	18–26	10,2%	–	–	–
<i>Ortengren 1999</i>	1997	Szwecja	–	–	–	–	–	–
<i>Yngveson 1998</i>	1995	Szwecja	2 572	16–19	4,2%	10%	–	–
<i>Yngveson 2000</i>	1997	Szwecja	1 136	18–21	5,6%	10,5%	–	3,3 [^]
<i>Meding 2001</i>	1997	Szwecja	10 950	19–80	–	8%	15%	–
<i>Brisman 1998, Meding 2009</i>	1998	Szwecja	930	20–49	–	8,4% [#]	–	–
<i>Nielsen 2002</i>	1998	Dania	469	15–41	–	–	26,6%	–
<i>Montnemery 2005</i>	2000	Szwecja	9 181	20–77	–	6,5%	11%	–
<i>Mortz 2001</i>	2001	Dania	1 438	12–16	3,2%	7,3%	9,2%	–
<i>Meding 2006</i>	2001	Szwecja	1 316	24–77	–	8,7%	–	3,3
<i>Bø 2008</i>	2000–2001	Norwegia	18 747	30–76	–	–	8,2%	–
<i>Josefson 2006</i>	2003	Szwecja	735	30–40	–	–	–	–
<i>Fowler 2006</i>	2003	USA	183	20–70+	–	17,5% ^{^^}	–	–
<i>Ogunbiyi 2005</i>	2005 [‡]	Nigeria	1 066	4–15	0%	0%	0%	–
<i>Lerbaek 2007</i>	2005	Dania	4 128	28–52	5,9%	11,8%	23,7%	8,8
<i>Thyssen 2010a</i>	2006	Dania	3 429	18–69	–	11,72% [*]	21,8%	–

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobolat]
					punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Hald 2008</i>	2006	Dania	4 242	18–69	–	14%	–	–
<i>Moberg 2009</i>	2006	Szwecja	25 247	18–64	9,7%	9,7%	–	–
<i>Dotterud 2007</i>	2007	Norwegia	1 236	18–69	–	–	13,6%	–
<i>Svedman 2007</i>	2007	Szwecja	484	42–89	–	–	2,7%	–
<i>Lind 2007</i>	2007	Szwecja	5 034	18–50	–	–	–	–
wynik łączny - mediana	–	–	266 885	–	4,2%	9,7%	15%	–
wynik łączny - średnia ważona	–	–	266 885	–	3%	9,1%	14%	–
Dane opublikowane w innych źródłach								
<i>Coenraads 1983</i>	–	Holandia	3140	20-60+	6,2%	–	–	–
<i>Dalgard 2004</i>	2000-2001	Norwegia	18747	30-76	3,3%	–	–	–
<i>Bingefors 2011</i>	2004-2005	Szwecja	4875	18-84	–	7,5%	–	–
<i>Furue 2011</i>	2007-2008	Japonia	67448	16-100	2,9%*	–	–	–
<i>Lai 2016</i>	2003-2004	USA	697	20-59	3,59%*	–	–	–
<i>Lai 2016a</i>	2003-2004	USA	2688	20-59	1,56%	–	–	–
<i>Lindberg 2013</i>	2004-2005	Szwecja	4875	18-84	–	7,5%	–	–
<i>Meding 2010</i>	2007	Szwecja	25428	18-80	–	9,2%	–	–

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek badanych	Chorobowość			Zapadalność [przypadków/ 1000 osobolat]
					punktowa [%]	jednoroczna [%]	życiowa [%]	
<i>Anveden Berglind 2011</i>	2007	Szwecja	27793	18-80	–	9,9%*	–	–
<i>Stenberg 2010</i>	200-2003	Szwecja	65261	16-84	–	9,4%	–	–
<i>Antonov 2015</i>	–	–	–	–	–	10%	–	–
<i>Cazzaniga 2016</i>	–	–	–	–	–	10%	15%	5,5
<i>Diepgen 2009</i>	–	–	–	–	9,7%	–	–	5,5-8,8
<i>Fisker 2013</i>	–	–	–	–	–	–	–	0,32
<i>Park 2016</i>	2013	Korea	1000	–	–	–	31,2%	–
<i>Crane 2017</i>	2009, 2010	Wielka Brytania	3,8-4,1 mln	≥ 19	–	0,397%	4,025%	2,877

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość obliczona przez autorów publikacji *Thyssen 2010* na podstawie danych w publikacji źródłowej;

^^ ciężki wyprysk rąk (z ang. *chronic hand eczema*);

na podstawie oszacowania własnego: 10,99%-12,87%.

Ponieważ populację docelową w analizie stanowią chorzy z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk, podjęto próbę odnalezienia danych epidemiologicznych ściśle odpowiadających wnioskowanej populacji.

Jedynym badaniem, w którym odnaleziono dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości jednorocznej na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie steroidami w populacji ogólnej osób dorosłych jest brytyjskie przekrojowe badanie populacyjne *Crane 2017*. Chorobowość jednoroczna na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie steroidami, oszacowana przez autorów publikacji *Crane 2017* wyniosła 0,008%. Wartość wskaźnika chorobowości na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie wyznaczona w ramach badania *Crane 2017*, wydaje się być wiarygodnym źródłem danych epidemiologicznych z kilku względów. Przede wszystkim należy zaznaczyć, że badanie *Crane 2017* zostało wykonane w oparciu o rzeczywiste dane kliniczne pochodzące z bazy danych (*Clinical Practice Research Datalink*) uzupełnianej przez lekarzy ogólnych. W bazie *CPRD* odnotowywane są wszystkie podjęte procedury medyczne, rozpoznania oraz wyniki badań dotyczące danego pacjenta za pomocą kodów *Clinical Terms Version 3 Terminology (Read codes)*. Baza *CPRD* zawiera informacje medyczne o blisko 6,9% (11,4 mln osób) populacji Wielkiej Brytanii i jest to próba reprezentatywna pod względem wieku, płci i rasy. Poza tym autorzy badania *Crane 2017* zastosowali bardzo precyzyjne kryteria kwalifikacji do rozpoznania wyprysku rąk, a następnie jego przewlekłej postaci oraz odpornej na leczenie, co zostało szczegółowo opisane w publikacji.

W pozostałych odnalezionych w toku wyszukiwania badaniach odnaleziono wyłącznie szczątkowe dane dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym dla leku Toctino, zostały one przedstawione poniżej.

Informacje dotyczące epidemiologii ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk zidentyfikowano w trzech badaniach (*Elder 2015, Crane 2017, Fowler 2006*), co podsumowano w Tabeli 6.

Tabela 6. Chorobowość ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk.

Źródło	Kraj	Wiek	Chorobowość sCHE	
			Potencjalne rozpoznanie	Potwierdzone rozpoznanie
<i>Fowler 2006</i>	Stany Zjednoczone	-	9,7%	-
<i>Elder 2015</i>	Stany Zjednoczone	18-75	0,54%	0,24%
<i>Elder 2015</i>	Wielka Brytania	18-75	0,48%	0,13%
<i>Elder 2015</i>	Francja	18-75	0,2%	0,07%
<i>Elder 2015</i>	Niemcy	18-75	0,42%	0,15%

Źródło	Kraj	Wiek	Chorobowość sCHE	
			Potencjalne rozpoznanie	Potwierdzone rozpoznanie
Elder 2015	Japonia	18-75	0,31%	0,14%
Elder 2015	Indie	18-75	0,8%	0,72%
Elder 2015	Chiny	18-75	0,49%	0,48%
Elder 2015	Globalnie (z wyłączeniem Brazylii)	18-75	0,54%	0,46%
Elder 2015	Brazylia	18-75	0,13%	0,04%
Crane 2017	Wielka Brytania	≥ 19	–	0,015% ^a

a chorobowość jednoroczna na przewlekły wyprysk rąk (przyjęto, ze względu na charakterystykę pacjentów przedstawioną w badaniu (m.in. rodzaj stosowanych terapii), że możliwe jest, że u znacznej części tych pacjentów występuje również ciężka postać wyprysku rąk).

Na podstawie danych literaturowych można również oszacować:

- udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk (Tabela 7), który mieści się w granicach 49,1%-83,5%,

Tabela 7. Udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
Herschel 2013	2001-2008	Niemcy	215	18-81	49,1% ^a
Hald 2008	2006	Dania	564	18-69	82,1% ^b
Scalone 2015	2009-2010	Włochy	981	≥ 18	83,5% ^c
Petersen 2014	2013	Dania	536	≥ 18	68,0% ^b
Hald 2009	2006-2007	Dania	799	18-50+	81,4-81,9% ^d
Veien 2008	1997-1998	Dania	417	20-60	81,3% ^e

a brak definicji; chory wypełnił kwestionariusz;

b występowanie objawów choroby w ciągu 12 miesięcy; chory wypełnił kwestionariusz;

c występowanie objawów wyprysku rąk przez ≥ 6 miesięcy w przypadku braku zewnętrznych czynników sprawczych (kontakt z alergenami lub z substancjami drażniącymi); pacjentów z przewlekłym wypryskiem dłoni z obecnym nawrotem zaklasyfikowano jako przewlekłą i nawrotową chorobę;

d występowanie objawów powyżej ½ czasu w ciągu 12 miesięcy (wyjściowo-6 miesięczny follow up);

e utrzymujący się po roku uporczywy lub okresowy wyprysk rąk.

- udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk (Tabela 8), który mieści się w granicach 5,8%-37,2%.

Tabela 8. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział	Metoda oceny
Hald 2008	2006	Dania	427	18-69	6,5% ^a	ocena wg PF w momencie włączenia do badania
					5,8% ^b	ocena wg PF po 12 miesiącach
Herschel 2013	2001-2008	Niemcy	215	18-81	37,2% ^c	ocena wg HECSI
Veien 2008	1997-1998	Dania	522	20-60+	11,5%	bd.
Hald 2009	2006-2007	Dania	692	18+	17,63% ^d	ocena wg PF w momencie włączenia do badania
			534		9,36% ^e	ocena wg PF po 12 miesiącach

a u 2,2% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

b u 1,1% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

c u 34,9% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

d u 7,66% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

e u 1,69% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać.

- udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk – dane na ten temat zaprezentowano w publikacji *Scalone 2015*, w której nasilenie choroby oceniano za pomocą kryteriów PGA lub połączonych kryteriów PGA, mTLSS oraz przewodnika fotograficznego (PF) do oceny nasilenia zmian chorobowych, a oszacowane w ten sposób udziały wyniosły odpowiednio 9,9% i 21,3%,
- udział chorych z opornym na leczenie wypryskiem rąk wśród chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (Tabela 9), który wynosi od 50 do 62,6%,

Tabela 9. Udział chorych z opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
Diepgen 2007	-	-	-	-	50%
Scalone 2015	2009-2010	Włochy	766	≥ 18	62,6% ^a
Elder 2015	2014	Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Japonia, Indie, Brazylia, Chiny	34 765	18-75	55% ^b

a oporność na standardowe leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami: 1) brak znaczącej poprawy pomimo unikania substancji drażniących oraz alergenów (jeśli są znane); 2) wykluczenie innych schorzeń mogących dawać objawy podobne do wyprysku rąk; 3) brak znaczącej poprawy pomimo stosowania standardowej pielęgnacji skóry z wykorzystaniem emolientów oraz środków zmiękczających skórę; 4) stosowanie miejscowych kortykosteroidów przez co najmniej 8 tygodni w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania bez odpowiedzi na leczeniu lub z czasowym polepszeniem. Okres 8 tygodniowego leczenia powinien uwzględniać 4 tygodnie terapii najsilniejszymi miejscowymi kortykosteroidami np. propionian klobetazolu;

b w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy otrzymują leczenie.

- udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowe sterydami (Tabela 10), który wynosi w zależności od użytego do oceny narzędzia 14,1-47%,

Tabela 10. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowe sterydami.

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział	Metoda oceny
					14,1%	ocena wg PGA w momencie włączenia do badania
Augustin 2011	–	Niemcy	220	18-82	23% ^a	ocena wg PF, średnio w ciągu 12 miesięcy
					18% ^a	ocena wg PF w danym momencie
Apfelbacher 2014 (CARPE)	Od 2009	Niemcy	1 160	17-84	47% ^b	ocena wg PGA
Cazzaniga 2016 (CARPE)	Od 2011	Szwajcaria	199	18+	14,6%	ocena wg PGA
					20,7%	ocena wg PGA, oceniane samodzielnie przez pacjenta
Ruppert 2014 (CARPE)	Od 2009	Niemcy	1 049	17+	39,7% ^c	ocena wg PGA

a u 2% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać;

b u 23,4% pacjentów zanotowana bardzo ciężką postać;

c u 25,5% pacjentów zanotowano bardzo ciężką postać.

- udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk (Tabela 11), który mieści się w granicach 2-11,13%.

Tabela 11. Udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk

Źródło	Rok	Kraj	Liczebność próby	Wiek	Udział
Diepgen 2007	–	–	–	–	2-4%
Scalone 2015, Cortesi 2011	2009-2010	Włochy	–	≥ 18	11,13% ^a

a definiowano wg. następujących kryteriów: choroba przewlekła: występowanie objawów wyprysku rąk przez ≥ 6 miesięcy, pacjenci z przewlekłym wypryskiem dłoni z obecnym nawrotem zaklasyfikowano jako przewlekłą i nawrotową chorobę; choroba ciężka: na podstawie kryteriów oceny PGA, mTLSS oraz przewodnika fotograficznego do oceny nasilenia zmian chorobowych (PF); oporność na standardową terapię: 1) brak znaczącej poprawy pomimo unikania substancji drażniących oraz alergenów (jeśli są znane); 2) wykluczenie innych schorzeń mogących dawać objawy podobne do wyprysku rąk; 3) brak znaczącej poprawy pomimo stosowania standardowej pielęgnacji skóry z wykorzystaniem emolientów oraz środków zmiękczających skórę; 4) stosowanie miejscowych kortykosteroidów przez co najmniej 8 tygodni w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania bez odpowiedzi na leczeniu lub z czasowym polepszeniem. Okres 8 tygodniowego leczenia powinien uwzględniać 4 tygodnie terapii najsilniejszymi miejscowymi kortykosteroidami np. propionian klobetazolu), obliczenia własne: = 83,49% × 21,30% × 62,58%.

Na podstawie opisanych wyżej odnalezionych danych, w następnym rozdziale wykonano oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Toctino w przypadku jego refundacji.

1.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową dla produktu leczniczego Toctino stanowią pacjenci w wieku powyżej 18 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (z ang. *severe chronic hand eczema*, sCHE) opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami. Populacja uwzględniona w analizie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym określonym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Toctino.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia:

- ludność Polski w wieku powyżej 18 lat ustalono w oparciu o prognozy Głównego Urzędu Statystycznego;
- głównym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechniania sCHE opornego na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami jest badanie *Crane 2017*.

Ludność Polski w grupie wiekowej powyżej 18 lat została zaczerpnięta z „Prognozy ludności w Polsce w latach 2014-2050” opracowanej przez Główny Urząd Statystyczny i opublikowanej na stronie internetowej Platformy Analitycznej SWAiD –Dziedzinowe Bazy Wiedzy (*GUS 2017*).

Tabela 12. Ludność Polski w wieku powyżej 18 lat w latach 2017-2021 (*GUS 2017*).

2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021rok
████████	████████	████████	████████	████████

W następnym etapie oszacowania liczebności populacji docelowej należało ustalić wielkość wskaźnika chorobowości na sCHE oporny na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami.

W pierwszej kolejności poszukiwano danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, a w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych. Polskie dane dotyczące epidemiologii populacji docelowej nie zostały zidentyfikowane, w związku z czym liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o brytyjskie przekrojowe badanie populacyjne *Crane 2017*. Autorzy pracy *Crane 2017* oszacowali chorobowość na ciężki przewlekły wyprysk rąk na podstawie danych z bazy *Clinical Practice Research Datalink (CPRD)* z 2010 roku, która jest reprezentacyjna dla populacji Wielkiej Brytanii (obejmuje dane 11,4 mln osób). Baza ta jest stale monitorowana przez U.K. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, co jest równoznaczne z tym, że wszelkie błędne oraz niespełniające standardów dane są usuwane lub korygowane. Ponieważ objawy kliniczne wyprysku rąk są bardzo zróżnicowane

w badaniu *Crane 2017* precyzyjnie zdefiniowano przewlekły ciężki wyprysk rąk w oparciu o kody *Read codes* określonych jednostek chorobowych, co zostało uprzednio skonsultowane ze specjalistami z dziedziny dermatologii. Wyprysk dłoni był diagnozowany jeśli wystąpiło dowolne rozpoznanie z pierwszej kolumny („Wyprysk rąk”) z poniższej tabeli, natomiast przewlekły wyprysk dłoni zdefiniowano jako dowolne rozpoznanie z drugiej kolumny („Przewlekły wyprysk rąk”) tabeli (Tabela 13), odnotowane w okresie od 90 do 365 dni od rozpoznania wyprysku rąk wraz z wypisaniem recepty na miejscowe kortykosteroidy.

Tabela 13. Kryteria kwalifikacji wyprysku rąk w badaniu *Crane 2017*.

Wyprysk rąk	Przewlekły wyprysk rąk
<ul style="list-style-type: none"> • Wyprysk rąk (z ang. <i>hand eczema</i>) • Potnica (wyprysk występujący na dłoniach) (z ang. <i>Cheiopompholyx</i>) • Potnica (wyprysk występujący na dłoniach) w czasie badania (z ang. <i>O/E – pompholyx</i>) • Dyshidroza (z ang. <i>Dyshidrosis</i>) • Potnica nieokreślona (z ang. <i>Pompholyx unspecified</i>) • Dyshidroza nieokreślona (z ang. <i>Dyshidrosis NOS</i>) • Kontaktowe zapalenie skóry lub inny wyprysk (z ang. <i>Contact dermatitis and other eczemas</i>) • Kontaktowe zapalenie skóry (z ang. <i>Contact dermatitis</i>) • Kontaktowe zapalenie skóry (z ang. <i>Contact eczema</i>) • Wyprysk zawodowy (z ang. <i>Occupational dermatitis</i>) • Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry (z ang. <i>Contact dermatitis NOS</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wyprysk rąk (z ang. <i>hand eczema</i>) • Potnica (wyprysk występujący na dłoniach) (z ang. <i>Cheiopompholyx</i>) • Potnica (wyprysk występujący na dłoniach) w czasie badania (z ang. <i>O/E – pompholyx</i>) • Dyshidroza (z ang. <i>Dyshidrosis</i>) • Potnica nieokreślona (z ang. <i>Pompholyx unspecified</i>) • Dyshidroza nieokreślona (z ang. <i>Dyshidrosis NOS</i>) • Kontaktowe zapalenie skóry lub inny wyprysk (z ang. <i>Contact dermatitis and other eczemas</i>) • Kontaktowe zapalenie skóry (z ang. <i>Contact dermatitis</i>) • Kontaktowe zapalenie skóry (z ang. <i>Contact eczema</i>) • Wyprysk zawodowy (z ang. <i>Occupational dermatitis</i>) • Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry (z ang. <i>Contact dermatitis NOS</i>) • Alergiczne zapalenie skóry (z ang. <i>Allergic (intrinsic) eczema</i>) • Zapalenie ciągłe krostkowe kończyn (z ang. <i>Acrodermatitis continua</i>) • Dermatoza lub wyprysk (z ang. <i>Dermatitis and eczema</i>)

Zarówno wskazania uwzględnione w badaniu *Crane 2017*, charakteryzujące CHE jak i czas utrzymywania się schorzenia w dużej mierze pokrywają się z zapisami wnioskowanego programu lekowego:

- Kody rozpoznania zgodnie z ICD-10: L20, L23, L24, L25 i L30;
- Czas utrzymywania się choroby: wyprysk rąk utrzymujący się > 3 miesiące mimo stosowanego leczenia lub nawracający ≥ 2 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Oporność na leczenie w badaniu *Crane 2017* potwierdzono poprzez analizę wystawianych pacjentom skierowań do dermatologa lub recept (brano pod uwagę recepty na: fototerapię, doustne kortykosteroidy, doustne immunosupresanty, alitretynoinę, acytretynę) w ciągu roku od diagnozy wyprysku

rąk. Leki wymienione w badaniu *Crane 2017*, na podstawie których autorzy badania określili chorobowość na oporny na leczenie wyprysk dłoni stosowane są z reguły już w dalszej linii leczenia, już po zastosowaniu leczenia miejscowymi kortykosteroidami (zastosowanie miejscowych kortykosteroidów stanowiło jedno z kryteriów charakteryzujących CHE). Podobnie można interpretować wystawienie skierowania do lekarza specjalisty z dziedziny dermatologii przez lekarza ogólnego – prawdopodobne jest, że lekarz ogólny podjął próbę leczenia wyprysku rąk, a wystawienie skierowanie do dermatologa było konsekwencją niepowodzenia leczenia wskazanego przez lekarza ogólnego. W związku z tym można przyjąć, że otrzymanie skierowania do dermatologa lub recepty na fototerapię, doustne kortykosteroidy, doustne immunosupresanty, alitretynoinę lub acytretynę w ciągu roku od rozpoznania wyprysku jest równoznaczne z niepowodzeniem uprzednio zastosowanej terapii, która prawdopodobnie obejmowała przede wszystkim podawanie miejscowych kortykosteroidów, najczęściej w pierwszej linii leczenia wyprysku rąk.

Ze względu na zbliżone kryteria definiujące przywlekły wyprysk rąk oporny na leczenia kortykosteroidami w badaniu *Crane 2017* oraz w programie leczenia lekiem Toctino, do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano chorobowość na przewlekły oporny na leczenie kortykosteroidami wyprysk rąk w populacji ogólnej oszacowaną przez autorów badania *Crane 2017*. Jednoroczna chorobowość na przewlekły oporny na leczenie wyprysk rąk w populacji ogólnej osób w wieku od 19 lat oszacowana w badaniu *Crane 2017* wynosi 0,008%.

W badaniu *Crane 2017* oszacowano chorobowość na przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie kortykosteroidami, podczas gdy populację docelową we wnioskowanym programie lekowym dla leku Toctino stanowią chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. Wobec czego przyjmując do określenia liczebności populacji docelowej chorobowość na przewlekły oporny na leczenie kortykosteroidami wyprysk rąk z badania *Crane 2017* populacja oszacowania w analizie jest nieco szersza niż wskazana w programie lekowym dla leku Toctino, co jest podejściem konserwatywnym.

Podsumowując, do oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na brak wiarygodnych danych polskich wykorzystano brytyjskie badanie *Crane 2017*. Z uwagi na metodykę tego badania oraz wykorzystane w nim dane źródłowe uznano, że jest to najbardziej wiarygodne spośród zidentyfikowanych, badanie epidemiologiczne. Przede wszystkim chorobowość na CHE oporny na leczenie kortykosteroidami została oszacowana na podstawie analizy informacji medycznych dotyczących bardzo licznej grupy pacjentów (4,1 miliona osób) będących pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu w Wielkiej Brytanii. Co istotne baza danych (*Clinical Practice Research Datalink*) z której pochodzą

dane kliniczne o pacjentach jest stale monitorowana pod względem merytorycznym, co ogranicza wystąpienie błędów lub danych niespełniających standardów. Natomiast kryteria charakteryzujące populację chorych na przewlekły wyprysk rąk zastosowane w dużej mierze są spójne lub nawet szersze niż kryteria kwalifikacyjne do wnioskowanego programu leczenia lekiem Toctino co zmniejsza ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej, w oparciu o wartość wskaźnika chorobowości jednorocznej na przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie miejscowymi kortykosteroidami równy 0,008% z badania *Crane 2017*.

Tabela 14. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (pełne lata kalendarzowe).

	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Ludność w Polsce w wieku od 18 lat					
Chorobowość na przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie miejscowymi kortykosteroidami					
Liczebność populacji docelowej					

Liczebność populacji docelowej wynosi .

W związku z założeniem początku refundacji alitretynoiny od połowy roku kalendarzowego (tj. pierwszy rok horyzontu BIA obejmuje II. połowę 2018 r. oraz I. połowę 2019 r. itd.), liczebności populacji docelowej dla pełnych lat refundacji obliczano jako średnią z liczebności populacji docelowej dla odpowiednich lat kalendarzowych, przykładowo w 2. roku BIA – jako średnią z liczebności populacji w latach 2019 i 2020; zob. Tabela 15.

Tabela 15. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (pełne lata po wprowadzeniu programu).

	I rok	II rok	III rok
Liczebność populacji docelowej			

W przeliczeniu na pełne lata horyzontu analizy, roczna liczebność populacji docelowej wynosi odpowiednio .

Alternatywny sposób oszacowania liczebności populacji docelowej zidentyfikowano w dokumencie przygotowanym przez *Health and Social Care Information Centre* (aktualnie NHS Digital) - dział ten

jest podjednostką *National Health Service* w Wielkiej Brytanii. Dokument *HSCIC 2015* miał na celu oszacowanie przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz porównanie spodziewanego zużycia leku z aktualnym rzeczywistym jego zużyciem w Anglii – jednym z leków opracowanych w ramach tego dokumentu była alitretynoina stosowana w populacji chorych z sCHE opornym na leczenie miejscowe kortykosteroidami. W *HSCIC 2015* na podstawie wielkości populacji docelowej dla alitretynoiny oszacowano prognozowane zużycie tego leku w roku 2013/2014, które było bardzo zbliżone do rzeczywistego obserwowanego w tym okresie (iloraz zużycia prognozowanego i zużycia obserwowanego był równy 1,01), co potwierdza prawidłowość przyjętych wartości parametrów epidemiologicznych dotyczących wyprysku rąk dla warunków brytyjskich. Ogólny opis populacji docelowej dla alitretynoiny w opracowaniu *HSCIC 2015* jest zgodny z populacją kwalifikującą się do wnioskowanego programu leczenia lekiem Toctino tj. chorzy na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami. Jednakże w opracowaniu *HSCIC 2015* nie sprecyzowano dokładnych kryteriów charakteryzujących populację docelową, które zostały szczegółowo przedstawione w proponowanym programie lekowym dla leku Toctino (np. metoda określenia ciężkości wyprysku, czas trwania choroby). W związku z czym istnieje prawdopodobieństwo, że oszacowanie przedstawione w *HSCIC 2015* nie w pełni odpowiada charakterystyce populacji docelowej w niniejszej analizie, i jednocześnie nie jest jasne które z parametrów epidemiologicznych mogą być zawyżone lub zaniżone.

Tabela 16. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie opracowania *HSCIC 2015*.

	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
Ludność w Polsce w wieku od 18 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>1-roczną chorobowość na wyprysk rąk</i>					████
Liczba chorych na wyprysk rąk	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>Udział chorych z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk</i>					████
Liczba chorych z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>Udział chorych z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe steroidami</i>					████
Liczba chorych z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe steroidami	████	████	████	████	████

Liczba chorych z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe kortykosteroidami oszacowana na podstawie dokumentacji *HSCIC 2015* wynosi ██████████

██████████. W ramach ana-

1.1.11. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym i istniejącym

Liczbę pacjentów włączanych rocznie do programu lekowego ustalono na podstawie:

- epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej, przedstawionego szczegółowo w Rozdziale 1.1.8
- prognoz udziału alitretynoiny w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku podjęcia decyzji o wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego.

W wariantcie podstawowym analizy, liczebność populacji docelowej wynosi – odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego – [REDACTED] (zob. Tabela 15).

Udziały leku Toctino oraz technologii opcjonalnych w scenariuszu aktualnym (istniejącym) oraz w scenariuszu nowym oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny dermatologii.

W ramach badania ankietowego eksperci kliniczni określili jakie leki stosowane są w Ośrodkach, w których pracują, u chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowymi kortykosteroidami, którzy spełnią kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Na tej podstawie określono strukturę aktualnych udziałów opcjonalnych metod leczenia, obliczając średnie ważone udziały poszczególnych opcji terapeutycznych, gdzie wagę stanowiła roczna liczba chorych z sCHE będących pod opieką każdego z ekspertów (szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w Rozdziale 3.3 oraz w wersji elektronicznej modelu BIA). Udziały procentowe, przyjęte jako stałe w każdym roku horyzontu BIA, przeliczono na liczbę pacjentów otrzymujących poszczególne terapie opcjonalne (zob. Tabela 18).

Tabela 18. Struktura leczenia sCHE opornego na miejscowe sterydy w scenariuszu istniejącym.

Opcje terapeutyczne	Udział chorych	Liczba chorych		
		I rok	II rok	III rok
Toctino	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie miejscowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Acytretyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cyklosporyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fototerapia: PUVA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kortykosteroidy systemowe stosowane krótkoterminowo	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Opcje terapeutyczne	Udział chorych		Liczba chorych	
Azatiopryna	■	■	■	■

W scenariuszu nowym, w związku z wprowadzeniem systemowego finansowania produktu Toctino, terapia alitretynoiną będzie zastępowała dotychczas stosowane w populacji docelowej strategie opcjonalne. Udziały poszczególnych opcji terapeutycznych ustalono w oparciu o prognozy udziałów alitretynoiny oraz strategii opcjonalnych w sytuacji objęcia refundacją produktu lekowego Toctino®, przedstawione przez ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego. Podobnie, dla każdej z technologii opcjonalnych wskazanej przez ekspertów klinicznych obliczono średni udział ważony liczbą chorych z sCHE będących pod opieką każdego z ekspertów (szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w Rozdziale 3.3).

W analizie podstawowej przyjęto, że przedstawiony przez ekspertów, docelowy udział terapii alitretynoiną [REDACTED].

Prognozowane udziały alitretynoiny i technologii opcjonalnych w pierwszych trzech latach po zakładanym wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Struktura leczenia sCHE opornego na miejscowe sterydy w scenariuszu nowym.

Opcje terapeutyczne	I rok		II rok		III rok	
	udział	liczba chorych	udział	liczba chorych	udział	liczba chorych
Alitretynoina (Toctino)	■	■	■	■	■	■
Leczenie miejscowe	■	■	■	■	■	■
Acytretyna	■	■	■	■	■	■
Cyklosporyna	■	■	■	■	■	■
Fototerapia: PUVA	■	■	■	■	■	■
Kortykosteroidy systemowe stosowane krótkoterminowo	■	■	■	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■	■	■	■

Prognozowana w wariacie podstawowym liczba pacjentów otrzymujących alitretynoiną w ramach programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalnego i maksymalnego udziału alitretynoiny, przyjętego odpowiednio na poziomie najniższego [REDACTED] i najwyższego [REDACTED] oszacowania docelowego udziału Toctino w badaniu ankietowym (zob. Rozdział 3.3). [REDACTED]

Wyznaczona struktura populacji stanowiła, wraz z oszacowaniem kosztów poszczególnych rodzajów leczenia (Rozdział 1.1.13), podstawę kalkulacji całkowitych wydatków płatnika w porównywanych scenariuszach oraz inkrementalnych wydatków wynikających z wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego.

1.1.12. Średnia długość leczenia pacjenta / rok

Średnią długość leczenia pacjenta w ciągu roku dla każdej z terapii opcjonalnych obliczono zgodnie z formułą obliczeniową przyjętą przez NICE w arkuszu Costing template, stanowiącym załącznik do rekomendacji dotyczącej stosowania produktu Toctino w Anglii i Walii (*NICE TA177*). Oszacowanie to uwzględnia możliwość zastosowania ponownej terapii tym samym lekiem u pacjentów z nawrotem po odpowiedzi na wcześniejszy cykl leczenia. Średni czas leczenia jednego pacjenta w okresie roku obliczano następnie jako iloczyn długości jednego cyklu leczenia oraz średniej liczby cykli leczenia przypadającej na 1 rok, wyznaczonej w oparciu o parametry: skuteczności leczenia (odsetka odpowiedzi klinicznej na cykl leczenia) oraz średniego czasu do nawrotu. Szczegółowe oszacowanie jest dostępne w arkuszu kalkulacyjnym BIA.

Długość cyklu leczenia alitretynoiną oraz terapią standardową (leczenie miejscowe) obliczono – zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego (*Toctino AE 2017*) – na podstawie skuteczności klinicznej alitretynoiny oraz placebo w badaniu *BACH* oraz uwzględniając kryteria zakończenia leczenia określone w projekcie programu lekowego. Podstawową długość terapii azatiopryną, cyklosporyną oraz fotochemioterapią PUVA przyjęto z analizy HTA ocenianej przez NICE w ramach rekomendacji dotyczącej zasadności stosowania alitretynoiny w Anglii i Walii (*NICE TA177*). Średnią długość terapii acytretyny przyjęto na poziomie alitretynoiny, natomiast czas leczenia doustnymi kortykosteroidami założono na poziomie 3 tygodni (*Lodén 2012*).

Tabela 20. Długość jednego cyklu terapii sCHE.

Interwencja	Długość terapii [tyg.]	Źródło
Alitretynoina (Toctino)	17,47 *	Model ekonomiczny Toctino AE 2017
PUVA	16	NICE TA177

Interwencja	Długość terapii [tyg.]	Źródło
Azatiopryna	27,2	NICE TA177
Acytretyna	17,47	Założenie
Cyklosporyna	14,2	NICE TA177
Leczenie systemowe GKS	3	Lodén 2012
Leczenie miejscowe	18,24	Model ekonomiczny Toctino AE 2017

* Na podstawie czasu leczenia zależnej od odpowiedzi klinicznej: 20,1% pacjentów z ciężkim CHE w 12 tyg. (leczeni przez 12 tyg.), 28,0% pacjentów z odpowiedzią (całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian) w 12 tyg. (leczeni przez 12 tyg.), następie: 5,9% z odpowiedzią w 16 tyg. (leczeni przez 16 tyg.) oraz 6,9% z odpowiedzią w 20 tyg. (leczeni przez 20 tyg.); pozostali chorzy (39,1%) leczeni przez pełne 24 tyg.; średnia ważona długość leczenia = $(20,1\% + 28,0\%) \times 12 \text{ tyg.} + 5,9\% \times 16 \text{ tyg.} + 6,9\% \times 20\% + 39,1\% \times 24 \text{ tyg.} = 17,47 \text{ tyg.}$ (zob. *Toctino AE 2017*)

W analizie wrażliwości testowano dwa warianty zakładające alternatywne (minimalny i maksymalny) długości terapii opcjonalnych oraz dwa warianty z założeniem minimalnego i maksymalnego oszacowania długości leczenia alitretynoiną. Zakres długości terapii opcjonalnych określono w oparciu o wyniki ankiety wśród polskich ekspertów klinicznych (zob. Rozdział 3.3) oraz analizę *NICE TA177*. Minimalny i maksymalny czas trwania cyklu leczenia alitretynoiną oszacowano w oparciu o następujące założenia: uwzględnienie przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn w badaniu *BACH* (wariant minimalny) oraz założenie leczenia osób z odpowiedzią na leczenie przez pełne 24 tygodnie, zgodnie z protokołem badania *BACH* (wariant maksymalny). Średnie długości leczenia w wariantach AW przedstawiono w Rozdziale 1.3.1.2 (Tabela 38).

Na potrzeby obliczenia średniej liczby cykli leczenia w ciągu roku (uwzględniającej reterapię u pacjentów z nawrotem po wcześniejszej odpowiedzi na cykl tego samego leczenia) wykorzystano odsetki odpowiedzi na leczenie z badań klinicznych włączonych do AKL:

- dla alitretynoiny oraz leczenia wyłącznie miejscowego wykorzystano wyniki badania rejestracyjnego *BACH*, podstawowego źródła danych w modelu ekonomicznym (*Toctino AE 2017*).
- odsetek odpowiedzi dla wszystkich terapii systemowych przyjęto na tym samym poziomie, w oparciu o wyniki małego, jednoramiennego badania, oceniającego skuteczność kliniczną acytretyny w leczeniu sCHE (*Tan 2015*). Wykorzystane badanie, pomimo ograniczeń wynikających z niewielkiej liczebności próby ($n=9$) i braku grupy kontrolnej, uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych, gdyż jako jedyne spośród odnalezionych w AKL badań klinicznych dla komparatorów oceniało skuteczność przy pomocy punktu końcowego zgodnego z badaniami dla alitretynoiny (ocena wg skali PGA); podobnie, schemat leczenia 12-24 tygodniowe-

go oraz populacja badania (sCHE) były zbliżone do badania *BACH*, co zapewniało lepszą porównywalność wyników dla poszczególnych interwencji.

Badanie *Tan 2015* było niewielką (n=9), prospektywną próbą bez randomizacji i grupy kontrolnej, w której oceniono skuteczność zastosowania 12-24 tygodniowej terapii acytretyną u chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk. (*Tan 2015*). oceniające skuteczność acytretyny w leczeniu sCHE, wykorzystano jako źródło skuteczności dla wszystkich opcjonalnych terapii systemowej, gdyż nie odnaleziono innych danych (zob. Tabela 6).

Tabela 21. Odsetek odpowiedzi na leczenie alitretynoiną i technologiami opcjonalnymi.

Terapia	Odsetek odpowiedzi na leczenie (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian)	Źródło
Alitretynoina (Toctino)	47,7%	<i>BACH</i> (ramię alitretynoiny 30 mg)
PUVA; azatiopryna; acytretyna; cyklosporyna; glikokortykosteroidy systemowe	33,3%	<i>Tan 2015</i>
Leczenie miejscowe	16,7%	<i>BACH</i> (ramię placebo)

* wynik dla populacji ITT

Czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na terapię alitretynoiną lub leczenie wyłącznie miejscowe przyjęto na poziomie mediany z badania *BACH* (24 tygodnie dla obu ramion leczenia). Średni czas do nawrotu innymi technologiami opcjonalnymi (PUVA, azatiopryna, cyklosporyna) zaczerpnięto z analizy *NICE TA177*. Czas do nawrotu acytretyną – terapii nieuwzględnionej we wspomnianej analizie brytyjskiej – zaczerpnięto z badania obserwacyjnego *Politiek 2016* włączonego do analizy klinicznej (*Toctino AKL 2017*). Z powodu braku innych danych, czas do nawrotu po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych przyjęto na poziomie leczenia miejscowego w badaniu *BACH* (24 tyg.; zob. Tabela 22).

Tabela 22. Czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie.

Strategia leczenia	Czas do nawrotu [tyg.]	Źródło
Alitretynoina (Toctino)	24	<i>BACH (Ruzicka 2008)</i>
SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)	24	<i>BACH (Ruzicka 2008)</i>
Acytretyna	18	<i>Politiek 2016 *</i>
PUVA	18	<i>NICE TA177</i>
Azatiopryna	10	<i>NICE TA177</i>
Cyklosporyna	9,6	<i>NICE TA177</i>
GKS systemowe (prednizon)	24	Założenie *

* na podst. mediany TTR w grupie acytretyny (4 mies.) w badaniu *Politek 2016*

** ze względu na brak danych dotyczących stosowania systemowych GKS w leczeniu CHE, przyjęto czas do nawrotu na poziomie leczenia miejscowego

Podsumowując, średnią długość stosowania poszczególnych interwencji w okresie 1 roku obliczano jako iloczyn długości jednego cyklu leczenia oraz liczby cykli leczenia rocznie (z uwzględnieniem ewentualnych reterapii), obliczonej w oparciu o pomocnicze parametry: odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (tj. pacjentów, u których można rozważyć ponowny cykl leczenia) i czas do nawrotu. Przykładowo, średnią długość leczenia alitretynoina / pacjenta / rok oszacowano na $17,47 \text{ tyg./cykl} \times 1,12 \text{ cykli/rok} = 19,59 \text{ tyg.}$ przy czym średnią liczbę cykli rocznie obliczono w następujący sposób:

$$47,7\% \cdot \frac{52}{17,47 + 24} + (1 - 47,7\%) \cdot 1,$$

gdzie 47,7% - odsetek odpowiedzi na cykl leczenia alitretynoina, 52 – liczba tygodni w roku, 17,47 – średnia długość cyklu leczenia alitretynoina, 24 – czas do nawrotu po odpowiedzi na leczenie alitretynoina. Długość leczenia pozostałymi interwencjami obliczano analogicznie w oparciu o dane przedstawione powyżej (Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22).

1.1.13. Analiza kosztów

Zestawienie kosztów jednostkowych przyjętych w modelu zamieszczono w kolejnych podrozdziałach. W przypadkach, gdy koszty różniły się z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej, oszacowania przedstawiono z podziałem na perspektywę (PPP+P / PPP); w pozostałych sytuacjach (brak współpłacenia chorego), podane koszty odnoszą się do każdej z perspektyw analizy. Koszty bezpośrednie z perspektywy społecznej są identyczne jak z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Koszty leków obliczano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. (MZ 25/10/2017) oraz informacji DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń-lipiec 2017 r (DGL 20/10/2017). W szczególności, jednostkowe koszty leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego obliczano jako średnią wartość refundacji za jednostkę poszczególnych preparatów, ważoną liczbą zrefundowanych jednostek wg danych DGL. Podobnie, koszty z perspektywy pacjenta obliczano jako średnią dopłatę świadczeniobiorców za poszczególne preparaty (MZ 25/10/2017), ważoną liczbą zrefundowanych preparatów. Koszt z perspektywy wspólnej stanowił sumę kosztów płatnika publicznego i pacjenta.

Koszty świadczeń przyjmowano w oparciu o załączniki do aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy lekowe (NFZ 98/2017/DSOZ) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 62/2017/DSOZ).

1.1.13.1. Koszty związane z programem lekowym

1.1.13.1.1. Koszt alitretynoiny

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Toctino w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Toctino wynosi [REDACTED]

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) założono, że produkt leczniczy Toctino będzie zakwalifikowany do nowej, odrębnej grupy limitowej obejmującej alitretynoinę, [REDACTED] (zob. także Rozdział 1.1.3). Obliczone na tej podstawie ceny urzędowe oraz limity refundacji za opakowanie jednostkowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

Nazwa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]]	Podstawa limitu	Limit finansowania [zł]
Toctino 30 mg × 30 kapsułek miękkich	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Toctino 10 mg × 30 kapsułek miękkich	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt refundacji alitretynoiny ze strony płatnika publicznego jest równy [REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 24. Cena jednostkowa produktu Toctino dla płatnika w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Produkt leczniczy	Cena dla płatnika - bez uwzględnienia RSS		Cena dla płatnika - z uwzględnieniem RSS (efektywna)	
	za opakowanie	za tabletkę	za opakowanie	za tabletkę
Toctino, 30 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Toctino, 10 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Cena jednej tabletki alitretynoiny wynosi [Redacted].

1.1.13.1.2. Koszt wizyt monitorującej w programie

Zgodnie z projektem opisu programu lekowego, wizyty monitorujące będą przeprowadzane w celu wydania pacjentowi leku, zlecenia badań diagnostycznych (i kontrolnych testów ciążowych u kobiet w wieku rozrodczym) oraz – od 12 tygodnia leczenia – oceny skuteczności dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia (Rozdział 3.4). Założono, że wizyty te będą realizowane w trybie ambulatoryjnym, gdyż zarówno zakres badań diagnostycznych jak i oceny sku-

teczności nie wymaga pobytu pacjenta w szpitalu. Obowiązująca od 1 października 2017 r. wycena świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wynosi 108,16 zł (NFZ 98/2017/DSOZ, załącznik 2).

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, kwalifikacja świadczeniobiorców do leczenia alitretynoina będzie przeprowadzana przez lekarzy specjalistów dermatologii, bez udziału Zespołu Koordynacyjnego. W związku z powyższym nie było zasadne uwzględnienie kosztu świadczenia „kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”, naliczanego w przypadku programów lekowych wymagających powołania Zespołu Koordynacyjnego przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (jak np. w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej; NFZ 98/2017/DSOZ).

1.1.13.1.3. Ryczałt za diagnostykę w programie

Zakładając realizację leczenia alitretynoina w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę (NFZ 98/2017/DSOZ).

Kwotę ryczałtu za diagnostykę w przeliczeniu na pełny 24-tygodniowy cykl terapii oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, określonych w opisie projektu programu (zob. Rozdział 3.4), oraz ceny jednostkowe poszczególnych badań oszacowane na podstawie aktualnych, dostępnych *online* cenników usług wybranych 10 świadczeniodawców. Szczegółowe ceny w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.5).

Liczbę wykonanych badań diagnostycznych podczas kwalifikacji i w trakcie leczenia, ceny jednostkowe badań oraz obliczony średni koszt diagnostyki w okresie 24-tygodniowego cyklu leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie.

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
[Horizontal separator]					
[Blue header bar]					
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
		1			
[Horizontal separator]					
[Blue header bar]					

* na podstawie odsetka kobiet w wieku rozrodczym w badaniu BACH (Ruzicka 2008)

Koszt diagnostyki we wnioskowanym programie leczenia ciężkiego CHE alitretynoiną oszacowano na 454,04 zł w pełnym (24-tygodniowym) cyklu terapii.

1.1.13.1.4. Koszty związane z programem – zestawienie zbiorcze

Zestawienie kosztów ponoszonych w ramach programu lekowego w przeliczeniu na jeden cykl leczenia alitretynoiną (o średniej długości 17,47 tyg.) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty związane z programem w przeliczeniu na 17,47 tygodniową terapię – zestawienie zbiorcze.

Kategoria kosztu	Jednostka	Koszt / jednostkę	Długość terapii	Koszt / terapię
Alitretynoina	Bez RSS	1 tabletki	17,47 tyg.	
	Z RSS	1 tabletki	17,47 tyg.	
Wizyty monitorujące	1 wizyta	108,16 zł	17,47 tyg.*	472,39 zł
Ryczałt za diagnostykę	Ryczałt za pełną terapię 24 tyg.	454,04 zł	17,47 tyg.	330,50 zł

* wizyty monitorujące z częstością co 4 tygodnie (17,47 tyg. / 4 tyg. =4,37 wizyt).

Szczegółowe omówienie poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w poprzednich podrozdziałach (zob. Rozdziały 1.1.13.1.1- 1.1.13.1.3).

1.1.13.2. Koszty innych terapii systemowych

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowanie kosztu leczenia systemowego – leków (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna i prednizonu) oraz fotochemioterapii PUVA (na którą składa się podanie psoralenu w celu uaktywnienia światłoczułości a następnie zabieg naświetlania promieniowaniem UV-A).

Założenia dotyczące dawkowania leków i częstotliwości sesji PUVA oparto na badaniach klinicznych dotyczących stosowania tych terapii w leczeniu CHE odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (*Toctino AKL 2017*), jak również charakterystykach produktów leczniczych. W szczególności przyjęto, że:

- Naświetlania PUVA prowadzone są 3 razy w tygodniu, a przed zabiegiem pacjenci poddawani są działaniu psoralenu w dawce 40 mg (*Wolska 2012, ChPL Oxsoralen*)
- Dawka dobową acytretyny wynosi 30 mg (*Tan 2015, ChPL Acitren*)
- Dawkowanie azatiopryny wynosi 100 mg/dobę (średnia dawka końcowa azatiopryny w badaniu *Oosterhaven 2017*)
- Dawka dobową cyklosporyny wynosi 3 mg/kg mc. (*Granlund 1996; ChPL Equoral*)
- Dawka dobową prednizonu wynosi 0,75 mg/kg mc. (średnia z zakresu 0,5-1 mg/kg dla systemowych GKS w leczeniu CHE, podanego w *Lodén 2012*).

Fotocemioterapia PUVA jest aktualnie finansowana z budżetu NFZ w ramach świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i rozliczane poprzez grupę zabiegową Z25 (NFZ 62/2017/DSOZ). Charakterystykę i wycenę świadczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wycena świadczenia fotocemioterapii w Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (PUVA).

Kod procedury	Nazwa procedury	Kod produktu	Kod Grupy	Wartość punktowa
99.821	Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	5.31.00.0000025	Z25	9

Ceny jednostkowe leków – acytretyny, azatiopryny, cyklosporyny, prednizonu i psoralenu (metoksalen) zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych na dzień 1 listopada 2017 r. (MZ 25/10/2017). Należy przy tym zaznaczyć, że żadna terapia opcjonalna nie jest obecnie zarejestrowana ani refundowana we wskazaniu ciężkiego przewlekłego CHE, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna, acytretyna i prednizon) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej (odpowiednio: „ciężkie atopowe zapalenie skóry, które wymaga leczenia ogólnego” (ChPL Equoral – substancja czynna cyklosporyna), „ciężkie, oporne na leczenie postacie zapalenia skóry, charakteryzujące się wadliwym i/lub nadmiernym rogowaceniem” (ChPL Acitren - substancja czynna acytretyna) oraz „kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry” (ChPL Encorton – substancja czynna prednizon)).

W oparciu o powyższe, w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego założono, że acytretyna, cyklosporyna i prednizon są objęte refundacją w ramach rozważanego wskazania leczenia sCHE, natomiast koszty stosowania azatiopryny i metoksalenu są w całości pokrywane przez pacjenta. Ze względu na niejednoznaczność wskazań refundacyjnych dla ww. leków w odniesieniu do populacji docelowej, w dwóch wariantach analizy wrażliwości przyjęto skrajne założenia poziomu współpłacenia NFZ: w pierwszym wariantcie założono, że wszystkie leki są objęte refundacją we wskazaniu sCHE, natomiast w drugim wariantcie założono brak refundacji żadnego z leków (przy czym uwzględniono finansowanie z budżetu NFZ procedury PUVA). Należy zauważyć, że założenia dotyczące poziomu współpłacenia płatnika za leki nie wpływają na koszty leków z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Ceny jednostkowe leków w analizie podstawowej, obliczone jako średnie ceny ważone liczbą zrefundowanych preparatów za styczeń-lipiec 2017 r (DGL 20/10/2017), przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Cena jednostkowa leków stosowanych w terapii systemowej CHE.

Postać i dawka	Jednostka	Cena za jednostkę [zł]		
		PPP	Pacjent (P)	PPP+P
PUVA (psoralen)	1 mg	0,0000	0,0353	0,0353
Azatiopryna	1 mg	0,0000	0,0120	0,0120
Acytretyna	1 mg	0,1525	0,0080	0,1605
Cyklosporyna	1 mg	0,0529	0,0024	0,0553
Prednizon	1 mg	0,0467	0,0624	0,1091

Koszt leczenia systemowego obliczony na podstawie założonego zużycia leków i procedur oraz ich kosztów jednostkowych, zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29. Koszt innych terapii systemowych.

Interwencja	Jednostka	Liczba jednostek / dobę	Długość terapii [tyg.]	Koszt / terapię [zł] **		
				PPP	pacjent	PPP+P
PUVA – procedura	1 sesja	0,428571429 (3x/tydzień)	16	432,00	0,00	432,00
PUVA - psoralen	1 mg	17,14285714 (40 mg/sesję)	16	0,00	67,82	67,82
PUVA (łącznie)	-	-	-	432,00	67,82	499,82
Azatiopryna	1 mg	100,00	27,20	0,00	228,54	228,54
Acytretyna	1 mg	30,00	17,47	559,59	29,20	588,80
Cyklosporyna	1 mg	243,00 (3 mg/kg mc) *	14,20	1 277,57	58,03	1 335,60
Prednizon	1 mg	60,75 (0,75 mg/kg mc)*	3	59,57	79,66	139,23

* średnia masa ciała = 81 kg (na podst. badania BACH – Ruzicka 2008);

** obliczono jako liczba jednostek/dobę × cena za jednostkę × długość terapii.

1.1.13.3. Koszty leczenia standardowego (leczenie miejscowe)

W modelu założono, że w każdym ramieniu leczenia – zarówno terapii wyłącznie miejscowej, jak i strategiach terapii systemowej – chorzy stosują ciągle standardowe leczenie miejscowe w postaci emolientów oraz ewentualnie miejscowych GKS. Ponieważ koszty tych terapii występują zarówno w ramieniu ocenianej interwencji jak i wszystkich komparatorów oraz są ponoszone przez cały rok (również poza okresem aktywnego leczenia systemowego), są to koszty nieróżniące tj. nie wpływają

na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniano kosztów leczenia miejscowego.

1.1.13.4. Koszty wizyt u dermatologa

Koszt wizyty w poradni dermatologicznej zaczerpnięto z Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 98/2017/DSOZ). Ze względu na fakt, że stosowanie terapii systemowej CHE wiąże się często z koniecznością przeprowadzania dodatkowej diagnostyki laboratoryjnej (np. monitorowanie poziomu lipidów), w analizie podstawowej przyjęto, że wizyta będzie rozliczana poprzez grupę świadczeń specjalistycznych „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” o wycenie 65 zł. Założono, że w trakcie wizyt monitorujących, odbywających się z częstotliwością co 4 tygodnie, wydawany jest lek, przeprowadzane są badania diagnostyczne oraz ocena skuteczności dotychczasowej terapii.

Tabela 30. Koszty wizyt u dermatologa.

Interwencja	Długość terapii [tyg.]	Liczba wizyt / terapię	Koszt wizyty [zł]	Łączny koszt wizyt w czasie terapii [zł]
PUVA	16	4,00	65,00	260,00
Azatiopryna	27,20	6,80	65,00	442,00
Acytretyna	17,47	4,37	65,00	283,89
Cyklosporyna	14,20	3,55	65,00	230,75
Prednizon	3	0,75	65,00	48,75
SoC (leczenie wyłącznie miejscowe)	18,24	4,56	65,00	296,40

W analizie wrażliwości testowano wariant z założeniem kosztu porady na poziomie wyceny świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11; 33 zł).

1.1.14. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano dla roku 2017. Udziały w rynku poszczególnych schematów przyjęto analogicznie jak dla scenariusza istniejącego (Rozdział 1.1.11). Prognozowana liczba leczonych w populacji

docelowej [redacted] zgodnie z oszacowaniem podstawowym populacji docelowej na bieżący rok. Koszty jednostkowe oraz długości terapii przyjęto analogicznie jak w wariantcie podstawowym BIA (zob. Rozdziały 1.1.12, 1.1.13). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowe koszty	Wydatki
RAZEM:	1 758 239 zł
Alitretynoina (Toctino)	0 zł
Koszty związane z PL	0 zł
PUVA (lek + procedura)	130 829 zł
Acytretyna	540 682 zł
Cyklosporyna	304 216 zł
Azatiopryna	0 zł
Systemowe GKS	21 211 zł
Wizyty u dermatologa	761 301 zł

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2017 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 1,8 mln zł. W chwili obecnej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie refunduje produktu Toctino we wnioskowanej populacji, zatem koszty płatnika publicznego z tego tytułu są równe 0 zł.

1.2. Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowania i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym BIA, zamieszczono poniżej.

Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 1.1.8)	I rok: [redacted] II rok: [redacted] III rok: [redacted]	Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu dane dotyczące liczebności osób dorosłych w Polsce z GUS oraz wskaźnik chorobowości na sCHE oporny na leczenie silny-

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
		mi miejscowymi sterydami zbadania <i>Crane 2017</i> .
Udziały poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej - scenariusz istniejący <i>(Rozdział 1.1.11)</i>		Przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego
Udziały poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej - scenariusz nowy <i>(Rozdział 1.1.11)</i>		Przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego
Średnia długość cyklu leczenia <i>(Rozdział 1.1.12)</i>	Alitretynoina (Toctino): 17,47 tyg. Leczenie miejscowe: 18,24 tyg. Acytretyna: 17,47 tyg. Cyklosporyna: 14,2 tyg. Fototerapia PUVA: 16 tyg. Kortykosteroidy systemowe stosowane krótkoterminowe: 3 tyg. Azatiopryna: 27,2 tyg.	<i>Toctino AE 2017</i> (alitretynoina; leczenie miejscowe), <i>NICE TA177</i> (PUVA, azatiopryna, cyklosporyna), <i>Lodén 2012</i> (systemowe GKS), założenie (acytretyna)
Średni czas do nawrotu <i>(Rozdział 1.1.12)</i>	Alitretynoina (Toctino): 24 tyg. Leczenie miejscowe: 24 tyg. Acytretyna: 18 tyg. Cyklosporyna: 9,6 tyg. Fototerapia PUVA: 18 tyg. Kortykosteroidy systemowe stosowane krótkoterminowe: 24 tyg. Azatiopryna: 10 tyg.	Badanie <i>BACH</i> (alitretynoina; leczenie miejscowe); <i>NICE TA177</i> (PUVA, azatiopryna, cyklosporyna), <i>Politek 2016</i> (acytretyna), założenie (systemowe GKS)
Odpowiedź na leczenie <i>(Rozdział 1.1.12)</i>	Alitretynoina (Toctino): 47,7% Leczenie miejscowe: 16,7% Acytretyna: 33,3% Cyklosporyna: 33,3% Fototerapia PUVA: 33,3% Kortykosteroidy systemowe stosowane krótkoterminowe: 33,3%	Badanie <i>BACH</i> (alitretynoina; leczenie miejscowe); <i>Tan 2015</i> (inne terapie systemowe)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło				
	Azatiopryna: 33,3%					
Koszt jednostkowy (Rozdział 1.1.13)	alitretynoina (Toctino) <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Bez RSS</td> <td style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">z RSS</td> <td style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></td> </tr> </table>	Bez RSS		z RSS		Propozycja Wnioskodawcy
	Bez RSS					
	z RSS					
	metoksalen	PPP: 0 zł/mg. PPP+P: 0,035 zł/mg	DGL 20/10/2017; MZ 25/10/2017			
	acytretyna	PPP: 0,153 zł/mg. PPP+P: 0,160 zł/mg	DGL 20/10/2017; MZ 25/10/2017			
	cyklosporyna	PPP: 0,053 zł/mg. PPP+P: 0,055 zł/mg	DGL 20/10/2017; MZ 25/10/2017			
azatiopryna	PPP: 0 zł/mg. PPP+P: 0,012 zł/mg	DGL 20/10/2017; MZ 25/10/2017				
	kortykosteroidy systemowe	PPP: 0,047 zł/mg. PPP+P: 0,109 zł/mg	DGL 20/10/2017; MZ 25/10/2017			
Dawkowanie leków (Rozdział 1.1.13)	alitretynoina (Toctino)	30 mg (94%), 10 mg (6%)	Na podstawie projektu programu lekowego (zob. Rozdział 3.4); udział dawek na podstawie badania TOCCATA (Diepgen 2012)			
	PUVA; metoksalen	40 mg, 3x w tygodniu	Wolska 2012, ChPL OxSORALEN			
	acytretyna	30 mg/d	Tan 2015, ChPL ACITREN			
	cyklosporyna	3 mg/kg mc. *	Granlund 1996; ChPL EQUORAL			
	azatiopryna	100 mg/d	Oosterhaven 2017			
	kortykosteroidy systemowe	0,75 mg/kg mc. *	średnia z zakresu 0,5-1 mg/kg dla systemowych GKS w leczeniu CHE (Lodén 2012)			
Koszt diagnostyki (Rozdział 1.1.13.1.3)	454,04 zł	Na podstawie zakresu diagnostyki w projekcie programu lekowego (zob. Rozdział 3.4) oraz cen badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców (zob. Rozdział 3.5)				
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Rozdział 1.1.13.1.2)	108,16 zł	NFZ 98/2017/DSOZ, załącznik 1				
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Rozdział 1.1.13.4)	65,00 zł	NFZ 62/2017/DSOZ				

* w analizie kosztów przyjęto średnią masę ciała równą 81 kg, w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu BACH (Ruzicka 2008)

1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w pierwszej kolejności w wariantcie podstawowym.

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji alitretynoiny w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Toctino;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji leczenia ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego alitretynoiną (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Toctino;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Toctino.

1.3.1.1. Wariant podstawowy

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym przedstawiono w horyzoncie pierwszych trzech lat od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych, przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest lipiec 2018 roku.

1.3.1.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

1.3.1.1.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
I rok				
Razem	████████████████	1 755 845 zł	██████████	██████
Toctino	██████████	0 zł	██████████	█
██	██████████	0 zł	██████████	█
Koszty związane z PL	██████████	0 zł	██████████	█
PUVA (lek + procedura)	115 984 zł	130 651 zł	-14 667 zł	-11%
Acytretyna	372 020 zł	539 946 zł	-167 926 zł	-31%
Cyklosporyna	234 180 zł	303 801 zł	-69 621 zł	-23%
Azatiopryna	0 zł	0 zł	0 zł	-
Systemowe GSK	17 029 zł	21 182 zł	-4 153 zł	-20%
Monitorowanie (AOS)	616 646 zł	760 265 zł	-143 618 zł	-19%
II rok				
Razem	██████████	1 753 462 zł	██████████	██████
Toctino	██████████	0 zł	██████████	█
██	██████████	0 zł	██████████	█
Koszty związane z PL	██████████	0 zł	██████████	█
PUVA (lek + procedura)	101 179 zł	130 474 zł	-29 295 zł	-22%
Acytretyna	203 817 zł	539 213 zł	-335 396 zł	-62%
Cyklosporyna	164 336 zł	303 389 zł	-139 053 zł	-46%
Azatiopryna	0 zł	0 zł	0 zł	-
Systemowe GSK	12 858 zł	21 153 zł	-8 295 zł	-39%
Monitorowanie (AOS)	472 386 zł	759 233 zł	-286 847 zł	-38%
III rok				
Razem	██████████	1 750 593 zł	██████████	██████
Toctino	██████████	0 zł	██████████	█
██	██████████	0 zł	██████████	█
Koszty związane z PL	██████████	0 zł	██████████	█

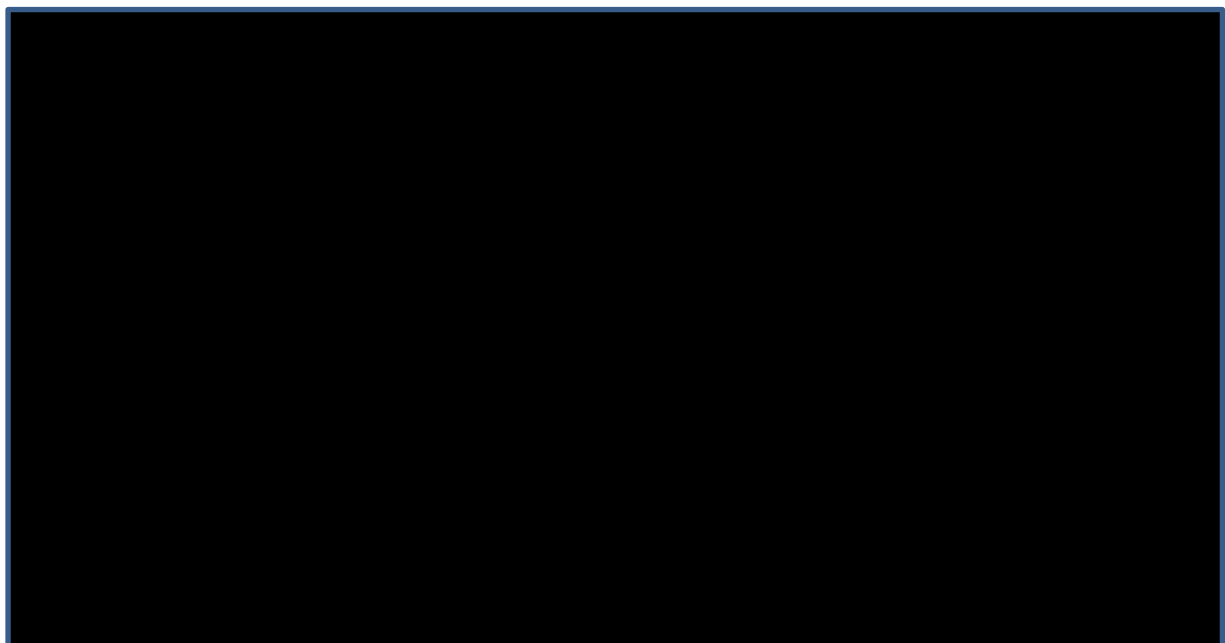
Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
PUVA (lek + procedura)	86 390 zł	130 261 zł	-43 870 zł	-34%
Acytretyna	36 060 zł	538 331 zł	-502 270 zł	-93%
Cyklosporyna	94 654 zł	302 893 zł	-208 239 zł	-69%
Azatiopryna	0 zł	0 zł	0 zł	-
Systemowe GSK	8 696 zł	21 119 zł	-12 423 zł	-59%
Monitorowanie (AOS)	328 424 zł	757 991 zł	-429 567 zł	-57%

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą kolejno [redacted] w scenariuszu nowym (z refundacją alitretynoiny) oraz 1,8 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego, [redacted] w pierwszych trzech latach od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, z RSS).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino wynosi [redacted] [redacted] w scenariuszu nowym (z refundacją alitretynoiny), a w scenariuszu istniejącym - 0 zł rocznie. Inkrementalne wydatki przypadające na refundację produktu Toctino wyniosą kolejno 3 [redacted] [redacted] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu programu lekowego.

Prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Toctino w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Toctino (analiza podstawowa, scenariusz nowy).

Produkt leczniczy	Liczba zrefundowanych opakowań rocznie		
	I rok	II rok	III rok
Toctino 30 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Toctino 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Toctino, łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Liczba zrefundowanych opakowań produktu Toctino wynosi kolejno [redacted] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanego programu z udziałem alitretynoiny. Przedstawione oszacowanie jest jednakowe w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

1.3.1.1.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
I rok				
Razem	[redacted]	1 755 845 zł	[redacted]	[redacted]
Toctino	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z PL	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
PUVA (lek + procedura)	115 984 zł	130 651 zł	-14 667 zł	-11%

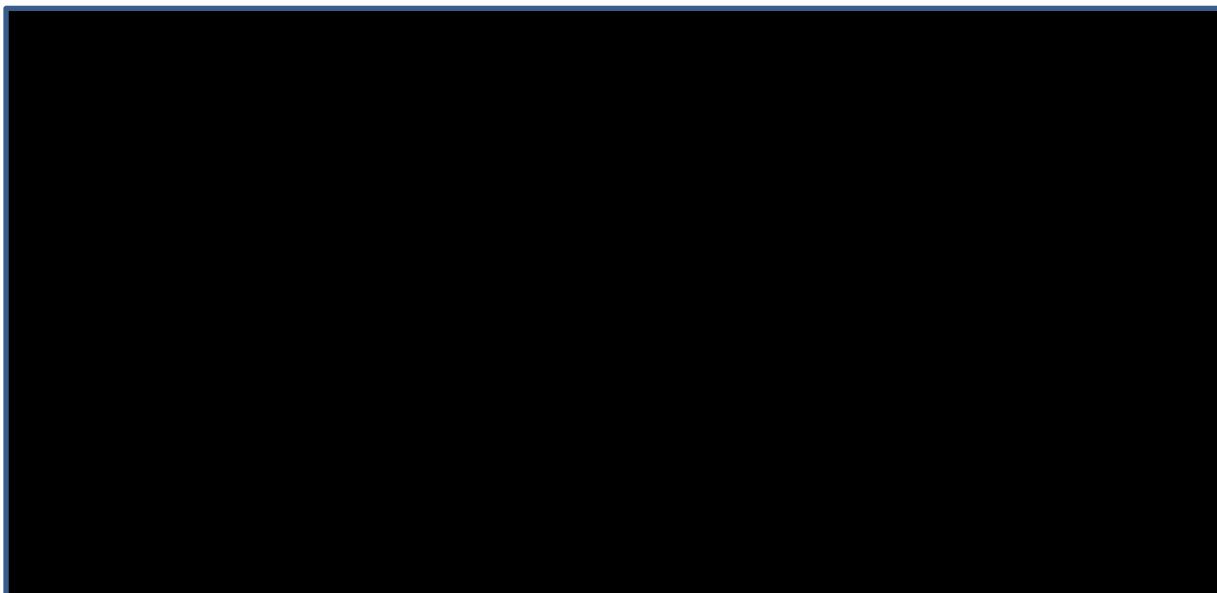
Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Acytretyna	372 020 zł	539 946 zł	-167 926 zł	-31%
Cyklosporyna	234 180 zł	303 801 zł	-69 621 zł	-23%
Azatiopryna	0 zł	0 zł	0 zł	-
Systemowe GSK	17 029 zł	21 182 zł	-4 153 zł	-20%
Monitorowanie (AOS)	616 646 zł	760 265 zł	-143 618 zł	-19%
II rok				
Razem		1 753 462 zł		
Toctino		0 zł		
		0 zł		
Koszty związane z PL		0 zł		
PUVA (lek + procedura)	101 179 zł	130 474 zł	-29 295 zł	-22%
Acytretyna	203 817 zł	539 213 zł	-335 396 zł	-62%
Cyklosporyna	164 336 zł	303 389 zł	-139 053 zł	-46%
Azatiopryna	0 zł	0 zł	0 zł	-
Systemowe GSK	12 858 zł	21 153 zł	-8 295 zł	-39%
Monitorowanie (AOS)	472 386 zł	759 233 zł	-286 847 zł	-38%
III rok				
Razem		1 750 593 zł		
Toctino		0 zł		
		0 zł		
Koszty związane z PL		0 zł		
PUVA (lek + procedura)	86 390 zł	130 261 zł	-43 870 zł	-34%
Acytretyna	36 060 zł	538 331 zł	-502 270 zł	-93%
Cyklosporyna	94 654 zł	302 893 zł	-208 239 zł	-69%
Azatiopryna	0 zł	0 zł	0 zł	-
Systemowe GSK	8 696 zł	21 119 zł	-12 423 zł	-59%
Monitorowanie (AOS)	328 424 zł	757 991 zł	-429 567 zł	-57%

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą kolejno [REDACTED] oraz 1,8 mln zł rocznie w scenariuszu istniejącym, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Toctino.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego, **dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED]** w pierwszych trzech latach od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, bez RSS).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino wynosi [REDACTED] w trzecim roku refundacji w scenariuszu nowym (z refundacją alitretynoiny), a w scenariuszu istniejącym - 0 zł rocznie. Inkrementalne wydatki przypadające na refundację produktu Toctino wyniosą kolejno [REDACTED] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu programu lekowego.

1.3.1.1.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

1.3.1.1.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P, z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
I rok				
Razem		1 890 785 zł		
Toctino		0 zł		
		0 zł		
Koszty związane z PL		0 zł		
PUVA (lek + procedura)	134 192 zł	151 162 zł	-16 970 zł	-11%
Acytretyna	391 433 zł	568 121 zł	-176 688 zł	-31%
Cyklosporyna	244 817 zł	317 601 zł	-72 783 zł	-23%
Azatiopryna	44 132 zł	44 132 zł	0 zł	0%
Systemowe GSK	39 798 zł	49 505 zł	-9 707 zł	-20%
Monitorowanie (AOS)	616 646 zł	760 265 zł	-143 618 zł	-19%
II rok				
Razem		1 888 219 zł		
Toctino		0 zł		
		0 zł		
Koszty związane z PL		0 zł		
PUVA (lek + procedura)	117 063 zł	150 957 zł	-33 894 zł	-22%
Acytretyna	214 453 zł	567 350 zł	-352 897 zł	-62%
Cyklosporyna	171 800 zł	317 170 zł	-145 369 zł	-46%
Azatiopryna	44 072 zł	44 072 zł	0 zł	0%
Systemowe GSK	30 050 zł	49 437 zł	-19 387 zł	-39%
Monitorowanie (AOS)	472 386 zł	759 233 zł	-286 847 zł	-38%

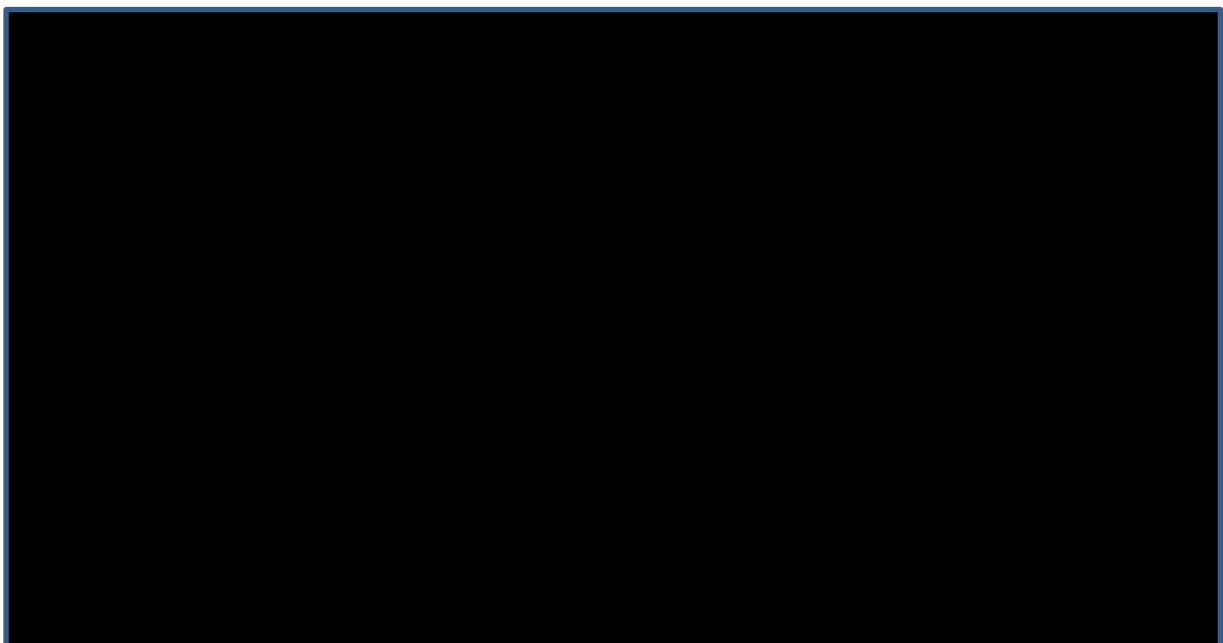
Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
III rok				
Razem		1 885 130 zł		
Toctino		0 zł		
		0 zł		
Koszty związane z PL		0 zł		
PUVA (lek + procedura)	99 953 zł	150 710 zł	-50 757 zł	-34%
Acytretyna	37 942 zł	566 422 zł	-528 480 zł	-93%
Cyklosporyna	98 953 zł	316 651 zł	-217 697 zł	-69%
Azatiopryna	44 000 zł	44 000 zł	0 zł	0%
Systemowe GSK	20 323 zł	49 357 zł	-29 033 zł	-59%
Monitorowanie (AOS)	328 424 zł	757 991 zł	-429 567 zł	-57%

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego, [REDACTED]

w pierwszych trzech latach od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P, z RSS).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino wynosi [redacted] [redacted] w scenariuszu nowym (z refundacją alitretynoiny), a w scenariuszu istniejącym - 0 zł rocznie.

1.3.1.1.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P, bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]	%
I rok				
Razem	[redacted]	1 890 785 zł	[redacted]	[redacted]
Toctino	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z PL	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
PUVA (lek + procedura)	134 192 zł	151 162 zł	-16 970 zł	-11%
Acytretyna	391 433 zł	568 121 zł	-176 688 zł	-31%
Cyklosporyna	244 817 zł	317 601 zł	-72 783 zł	-23%
Azatiopryna	44 132 zł	44 132 zł	0 zł	0%
Systemowe GSK	39 798 zł	49 505 zł	-9 707 zł	-20%
Monitorowanie (AOS)	616 646 zł	760 265 zł	-143 618 zł	-19%
II rok				
Razem	[redacted]	1 888 219 zł	[redacted]	[redacted]
Toctino	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z PL	[redacted]	0 zł	[redacted]	[redacted]
PUVA (lek + procedura)	117 063 zł	150 957 zł	-33 894 zł	-22%
Acytretyna	214 453 zł	567 350 zł	-352 897 zł	-62%

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Cyklosporyna	171 800 zł	317 170 zł	-145 369 zł	-46%
Azatiopryna	44 072 zł	44 072 zł	0 zł	0%
Systemowe GSK	30 050 zł	49 437 zł	-19 387 zł	-39%
Monitorowanie (AOS)	472 386 zł	759 233 zł	-286 847 zł	-38%
III rok				
Razem	██████████	1 885 130 zł	██████████	██████████
Toctino	██████████	0 zł	██████████	█
██████████	██████████	0 zł	██████████	█
Koszty związane z PL	██████████	0 zł	██████████	█
PUVA (lek + procedura)	99 953 zł	150 710 zł	-50 757 zł	-34%
Acytretyna	37 942 zł	566 422 zł	-528 480 zł	-93%
Cyklosporyna	98 953 zł	316 651 zł	-217 697 zł	-69%
Azatiopryna	44 000 zł	44 000 zł	0 zł	0%
Systemowe GSK	20 323 zł	49 357 zł	-29 033 zł	-59%
Monitorowanie (AOS)	328 424 zł	757 991 zł	-429 567 zł	-57%

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego, **dotatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców wyniosą kolejno** ██████████ w pierwszych trzech latach od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, bez RSS).



Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Toctino wynosi [REDACTED] [REDACTED] w trzecim roku refundacji w scenariuszu nowym (z refundacją alitretynoiny), a w scenariuszu istniejącym - 0 zł rocznie.

1.3.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Zestawienie wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
Udziały leku Toctino w scenariuszu istniejącym	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
Finansowanie terapii opcjonalnych *	W związku z tym, że wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla acytretyny, cyklosporyny i prednizonu mogą obejmować chorych z CHE	Założono, że wszystkie technologie opcjonalne są finansowane z budżet publicznego we wskazaniu obejmującym CHE.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
	<p>(przy czym należy zaznaczyć, że wskazania dla innych leków nie odnoszą się wprost do wyprysku, lecz ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej), założono, że leki te są refundowane z budżetu płatnika, natomiast koszty azatiopryny oraz metoksalenu ponosi pacjent (wskazania refundacyjne nie obejmują CHE).</p> <p>(Rozdział 1.1.13.21.1.13.3)</p>	<p>Założono, że żadna z technologii opcjonalnych (leków) nie jest finansowana z budżetu publicznego we wskazaniu obejmującym CHE.</p>
Liczebność populacji docelowej	<p>[Redacted]</p> <p>Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące liczebności osób dorosłych w Polsce z GUS oraz wskaźnik chorobowości na sCHE oporny na leczenie silnymi miejscowymi sterydami z badania Crane 2017.</p> <p>(Rozdział 1.1.8)</p>	<p>[Redacted]</p> <p>Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące liczebności osób dorosłych w Polsce z GUS oraz oszacowanie wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej z HSCIC 2015.</p>
Cena jednostkowa alitretynoiny (w wariantach bez RSS)	<p>[Redacted]</p> <p>Przyjęta w analizie podstawowej cena leku Toctino jest propozycją Wnioskodawcy</p> <p>(Rozdział 1.1.13.1.1)</p>	<p>[Redacted]</p>
Czas trwania leczenia	<p>Alitretynoina: 17,47 tyg. PUVA: 16 tyg. Azatiopryna: 27,2 tyg. Acytretyna: 17,47 tyg. Cyklosporyna: 14,2 tyg. Prednizon: 3 tyg. SoC: 18,24 tyg.</p> <p>Czas leczenia alitretynoiną oraz terapią standardową (leczenie miejscowe) zaczerpniętą z modelu ekonomicznego (Toctino AE 2017). Natomiast długość terapii azatiopryną, cyklosporyną oraz fotochemioterapią PUVA przyjęto z analizy NICE TA177.</p>	<p>Minimalny czas leczenia – terapie opcjonalne: PUVA: 8 tyg.; Azatiopryna: 8 tyg.; Acytretyna: 12 tyg.; Cyklosporyna: 8 tyg.; Prednizon: 2 tyg.</p> <p>w oparciu o wyniki ankiety wśród polskich ekspertów klinicznych (zob. Rozdział 3.3) oraz analizę NICE TA177</p> <p>Maksymalny czas leczenia – terapie opcjonalne: PUVA: 24 tyg. Azatiopryna: 48 tyg.; Acytretyna: 24 tyg.; Cyklosporyna: 24 tyg.; Prednizon: 8 tyg.</p> <p>w oparciu o wyniki ankiety wśród polskich ekspertów klinicznych (zob. Rozdział 3.3) oraz analizę NICE TA177</p>

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej (Rozdział 1.1.12)	Założenie analizy wrażliwości
		Minimalny czas leczenia - alitretynoina: 15,49 tyg. Oszacowanie z uwzględnieniem przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn w badaniu <i>BACH</i>
		Maksymalny czas leczenia - alitretynoina: 21,58 tyg. Oszacowanie przy założeniu leczenia osób z odpowiedzią na leczenie przez pełne 24 tygodnie (jak w badaniu <i>BACH</i>)
Wycena wizyt ambulatoryjnych	Koszt wizyty u dermatologa: 65 zł („W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” NFZ 98/2017/DSOZ) (Rozdział 1.1.13.4)	Koszt wizyty u dermatologa: 33 zł („W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” NFZ 98/2017/DSOZ)

* Wariant AW rozważany wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (bez znaczenia dla wyników z perspektywy wspólnej)

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- I. Minimalne udziały Toctino w scenariuszu nowym;
- II. Maksymalne udziały Toctino w scenariuszu nowym;
- III. Refundacja wszystkich technologii opcjonalnych we wskazaniu sCHE;
- IV. Brak refundacji technologii opcjonalnych we wskazaniu sCHE;
- V. Alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie *HSCIC 2015*;
- VI. Cena jednostkowa alitretynoiny zwiększona o 5%;
- VII. Cena jednostkowa alitretynoiny zmniejszona o 5%;
- VIII. Minimalna długość terapii opcjonalnych;
- IX. Maksymalna długość terapii opcjonalnych;
- X. Minimalna długość terapii alitretynoiną;
- XI. Maksymalna długość terapii alitretynoiną;
- XII. Alternatywny koszt wizyty ambulatoryjnej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych i pacjenta w wariantach z oraz bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka.

1.3.1.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

1.3.1.2.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP, z RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Analiza podstawowa				
I rok	RAZEM	██████████	1 755 845	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 753 462	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 750 593	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
I. Minimalne udziały Toctino w scenariuszu nowym				
I rok	RAZEM	██████████	1 755 845	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 753 462	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 750 593	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II. Maksymalne udziały Toctino w scenariuszu nowym				
I rok	RAZEM	██████████	1 755 845	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 753 462	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 750 593	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III. Refundacja wszystkich technologii opcjonalnych we wskazaniu sCHE				
I rok	RAZEM	██████████	1 809 141	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	RAZEM	████████	1 806 686	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 803 731	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>IV. Brak refundacji technologii opcjonalnych we wskazaniu sCHE</u>				
I rok	RAZEM	████████	890 916	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	889 707	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	888 251	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>V. Alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie HSCIC 2015</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 646 105	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 643 871	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 641 181	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>VIII. Minimalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 022 174	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 020 787	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 019 117	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>IX. Maksymalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	████████	2 069 873	████████
	Toctino	████████	0	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	RAZEM	████████	2 067 064	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	2 063 683	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>X. Minimalna długość terapii alitretynoiną</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>XI. Maksymalna długość terapii alitretynoiną</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>XII. Alternatywny koszt wizyty ambulatoryjnej</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 381 561	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 379 686	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 377 429	████████
	Toctino	████████	0	████████

W oparciu o uzyskany w AW zakres wyników analizy, ustalono warianty skrajne: minimalnego i maksymalnego wpływu na budżet.

Najwyższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie II analizy wrażliwości zakładającym maksymalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariantcie maksymalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED]. Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariantcie maksymalnym oszacowano na kolejno: [REDACTED] w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

Najniższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie I analizy wrażliwości zakładającym minimalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariantcie minimalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED]. Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariantcie minimalnym oszacowano na kolejno [REDACTED] w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

1.3.1.2.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP, bez RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Analiza podstawowa				
I rok	RAZEM	[REDACTED]	1 755 845	[REDACTED]
	Toctino	[REDACTED]	0	[REDACTED]
II rok	RAZEM	[REDACTED]	1 753 462	[REDACTED]
	Toctino	[REDACTED]	0	[REDACTED]
III rok	RAZEM	[REDACTED]	1 750 593	[REDACTED]
	Toctino	[REDACTED]	0	[REDACTED]
I. Minimalne udziały Toctino w scenariuszu nowym				
I rok	RAZEM	[REDACTED]	1 755 845	[REDACTED]
	Toctino	[REDACTED]	0	[REDACTED]

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>II. Maksymalne udziały Toctino w scenariuszu nowym</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>III. Refundacja wszystkich technologii opcjonalnych we wskazaniu sCHE</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 809 141	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 806 686	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 803 731	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>IV. Brak refundacji technologii opcjonalnych we wskazaniu sCHE</u>				
I rok	RAZEM	████████	890 916	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	889 707	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	888 251	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>V. Alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie HSCIC 2015</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 646 105	████████
	Toctino	████████	0	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	RAZEM	████████	1 643 871	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 641 181	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>VI. Cena jednostkowa alitretynoiny zwiększona o 5%</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>VII. Cena jednostkowa alitretynoiny zmniejszona o 5%</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>VIII. Minimalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 022 174	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 020 787	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 019 117	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>IX. Maksymalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	████████	2 069 873	████████
	Toctino	████████	0	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	RAZEM	████████	2 067 064	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	2 063 683	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>X. Minimalna długość terapii alitretynoiną</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>XI. Maksymalna długość terapii alitretynoiną</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 755 845	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 753 462	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 750 593	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>XII. Alternatywny koszt wizyty ambulatoryjnej</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 381 561	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 379 686	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 377 429	████████
	Toctino	████████	0	████████

W oparciu o uzyskany w AW zakres wyników analizy, ustalono warianty skrajne: minimalnego i maksymalnego wpływu na budżet.

Najwyższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie II analizy wrażliwości zakładającym maksymalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariantcie maksymalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariantcie maksymalnym oszacowano na kolejno: [redacted] [redacted] w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

Najniższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie I analizy wrażliwości zakładającym minimalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariantcie minimalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] [redacted] Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariantcie minimalnym oszacowano na kolejno: [redacted] w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

1.3.1.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

1.3.1.2.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP+P, z RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Analiza podstawowa				
I rok	RAZEM	[redacted]	1 890 785	[redacted]
	Toctino	[redacted]	0	[redacted]
II rok	RAZEM	[redacted]	1 888 219	[redacted]
	Toctino	[redacted]	0	[redacted]
III rok	RAZEM	[redacted]	1 885 130	[redacted]
	Toctino	[redacted]	0	[redacted]
I. Minimalne udziały Toctino w scenariuszu nowym				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>II. Maksymalne udziały Toctino w scenariuszu nowym</u>				
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>V. Alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie HSCIC 2015</u>				
I rok	RAZEM	██████████	1 772 611	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 770 205	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 767 309	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>VIII. Minimalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	██████████	1 101 752	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 100 257	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 098 457	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>IX. Maksymalna długość terapii komparatorami</u>				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
I rok	RAZEM	████████	2 290 182	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	2 287 074	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	2 283 332	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>X. Minimalna długość terapii alitretynoina</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 890 785	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 888 219	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 885 130	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>XI. Maksymalna długość terapii alitretynoina</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 890 785	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 888 219	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 885 130	████████
	Toctino	████████	0	████████
<u>XII. Alternatywny koszt wizyty ambulatoryjnej</u>				
I rok	RAZEM	████████	1 516 501	████████
	Toctino	████████	0	████████
II rok	RAZEM	████████	1 514 443	████████
	Toctino	████████	0	████████
III rok	RAZEM	████████	1 511 965	████████
	Toctino	████████	0	████████

W oparciu o uzyskany w AW zakres wyników analizy, ustalono warianty skrajne: minimalnego i maksymalnego wpływu na budżet.

Najwyższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie II analizy wrażliwości zakładającym maksymalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariancie maksymalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariancie maksymalnym oszacowano na kolejno: [redacted] [redacted] w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

Najniższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie I analizy wrażliwości zakładającym minimalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariancie minimalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] [redacted] Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariancie minimalnym oszacowano na kolejno: [redacted] w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

1.3.1.2.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP+P, bez RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Analiza podstawowa				
I rok	RAZEM	[redacted]	1 890 785	[redacted]
	Toctino	[redacted]	0	[redacted]
II rok	RAZEM	[redacted]	1 888 219	[redacted]
	Toctino	[redacted]	0	[redacted]
III rok	RAZEM	[redacted]	1 885 130	[redacted]
	Toctino	[redacted]	0	[redacted]
I. Minimalne udziały Toctino w scenariuszu nowym				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II. Maksymalne udziały Toctino w scenariuszu nowym				
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
V. Alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie HSCIC 2015				
I rok	RAZEM	██████████	1 772 611	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 770 205	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 767 309	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
VI. Cena jednostkowa alitretynoiny zwiększona o 5%				
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
VII. Cena jednostkowa alitretynoiny zmniejszona o 5%				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>VIII. Minimalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	██████████	1 101 752	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 100 257	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 098 457	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>IX. Maksymalna długość terapii komparatorami</u>				
I rok	RAZEM	██████████	2 290 182	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	2 287 074	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	2 283 332	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>X. Minimalna długość terapii alitretynoią</u>				
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>XI. Maksymalna długość terapii alitretynoią</u>				

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
I rok	RAZEM	██████████	1 890 785	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 888 219	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 885 130	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
<u>XII. Alternatywny koszt wizyty ambulatoryjnej</u>				
I rok	RAZEM	██████████	1 516 501	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
II rok	RAZEM	██████████	1 514 443	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████
III rok	RAZEM	██████████	1 511 965	██████████
	Toctino	██████████	0	██████████

W oparciu o uzyskany w AW zakres wyników analizy, ustalono warianty skrajne: minimalnego i maksymalnego wpływu na budżet.

Najwyższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie II analizy wrażliwości zakładającym maksymalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariantcie maksymalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ██████████. Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariantcie maksymalnym oszacowano na kolejno: ██████████ w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

Najniższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie I analizy wrażliwości zakładającym minimalną prognozę przyszłych udziałów alitretynoiny w populacji docelowej. W wariantcie minimalnym, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Toctino dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ██████████. Wydatki przypadające wyłącznie na refundację Toctino w wariantcie minimalnym oszacowano na kolejno: ██████████ w pierwszych trzech latach realizacji programu lekowego.

1.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania alitretynoiny (Toctino) w ramach programu „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: I20, I23, I24, L25, I30)” nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia wyprysku rąk zdefiniowane w opisie programu (Rozdział 3.4).

1.5. Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Finansowanie leku Toctino ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Warto zauważyć, że we wszystkich z odnalezionych w ramach analizy problemu decyzyjnego wytycznych autorzy podkreślali, że alitretynoina jest jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w wyprysku rąk, a ponadto jako jedyny był oceniany w wiarygodnych badaniach z randomizacją (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010, English 2009, de León 2015*).

Alitretynoina, z uwagi na działanie teratogenne, nie może być stosowana u kobiet w ciąży, a wszystkie kobiety w wieku rozrodczym stosujące ten lek objęte są programem zapobiegania ciąży (*ChPL Toctino 2017*).

Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Toctino ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej istnieje znaczne niezaspokojenie potrzeb zdrowotnych (z ang. *unmet needs*) w zakresie leczenia sCHE. Dostępne obecnie opcje terapeutyczne nie są w stanie wywołać utrzymującego się stanu remisji a ich stosowanie wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych u chorych na sCHE. Alitretynoina w znaczny sposób rozszerza możliwości terapeutyczne oraz pozwala na uzyskanie długotrwałych remisji u znacznego odsetka leczonych.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 43).

Tabela 43. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Toctino.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie Leczenie będzie przebiegać zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego (Rozdział 3.4)
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Dostęp do leczenia będzie zobiektywizowany poprzez zapisy wnioskowanego programu lekowego (Rozdział 3.4)
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Tak Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Wymagane będą zmiany w wykazie leków refundowanych oraz w odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

1.6. Dyskusja i ograniczenia analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Toctino (alitretynoina) stosowanego, w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego.

Warto zauważyć, że we wszystkich z odnalezionych w ramach analizy problemu decyzyjnego wytycznych autorzy podkreślali, że alitretynoina jest jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w wyprysku rąk, a ponadto jako jedyny był oceniany w wiarygodnych badaniach z randomizacją (*Diepgen 2015, Menné 2011, Lynde 2010, English 2009, de León 2015*). Badania kliniczne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo alitretynoiny stosowanej w leczeniu osób z wypryskiem rąk – w badaniu *BACH* po zastosowaniu leku w dawce 30 mg, całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów odnotowano, u 48% pacjentów (*de León 2015*).

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci w wieku od 18 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami. Do oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na brak wiarygodnych danych polskich wykorzystano brytyjskie badanie *Crane 2017*. Z uwagi na metodykę tego badania oraz wykorzystane w nim dane źródłowe uznano, że jest to najbardziej wiarygodne spośród zidentyfikowanych badanie epidemiologiczne. Przede wszystkim chorobowość na CHE oporny na leczenie kortykosteroidami została oszacowana na podstawie analizy informacji medycznych dotyczących bardzo licznej grupy pacjentów (4,1 miliona osób) będących pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu w Wielkiej Brytanii. Co istotne baza danych (*Clinical Practice Research Datalink*) z której pochodzą dane kliniczne o pacjentach jest stale monitorowana pod względem merytorycznym, co ogranicza wystąpienie błędów lub danych niespełniających standardów. Natomiast kryteria charakteryzujące populację chorych na przewlekły wyprysk rąk zastosowane w dużej mierze są spójne lub nawet szersze niż kryteria kwalifikacyjne do wnioskowanego programu leczenia lekiem Toctino co zmniejsza ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej. W scenariuszu nowym, w związku z wprowadzeniem systemowego finansowania produktu Toctino, terapia alitretynoiną będzie zastępowała dotychczas stosowane w populacji docelowej strategie postępowania.

Zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym udziały poszczególnych opcji terapeutycznych ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego – oszacowano średnie ważone udziały dla każdej z

technologii medycznej wskazanej przez ekspertów klinicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja odnośnie refundacji produktu leczniczego Toctino wraz z jednoczesnym wprowadzeniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono najważniejsze ograniczenia analizy:

- Ze względu na niejednoznaczność klasyfikacji wyprysku rąk, oszacowanie populacji docelowej jest związane z niepewnością. Należy jednak podkreślić, że wykorzystane w analizie podstawowej, brytyjskie przekrojowe badanie populacyjne *Crane 2017*, jest na chwilę obecną najbardziej wiarygodnym źródłem dotyczącym rozpowszechnienia rozważanego stanu klinicznego (zob. Rozdział 1.1.7.1).
- Aktualna struktura rynku oraz prognoza przyszłych udziałów alitretynoiny opiera się na danych otrzymanych od trzech polskich ekspertów klinicznych (jeden z ekspertów nie udzielił odpowiedzi na pytanie dotyczące struktury rynku i z tego powodu nie został uwzględniony w oszacowaniu udziałów); w przypadku, gdy praktyka kliniczna w ośrodkach w których pracują eksperci uczestniczący w ankiecie nie jest reprezentatywna dla całego kraju, wykorzystane oszacowania mogą być obarczone niepewnością.

1.7. Wnioski końcowe

Alitretynoina jest jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, którego skuteczność została potwierdzona w wiarygodnych badaniach z randomizacją. Zgodnie z wnioskiem o objęcie produktu Toctino refundacją ze środków publicznych zakłada się stosowanie alitretynoiny u dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, opornym na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego w ramach dedykowanego programu lekowego (patrz: Załącznik 3.4).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Toctino spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

2. Piśmiennictwo

- Agrup 1969** Agrup G. Hand eczema and other hand dermatosis in South Sweden. *Acta Derm Venereol* 1969; 49 (Suppl. 61): 1–91.
- Antonov 2015** Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand dermatitis: a review of clinical features, prevention and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):257-70.
- Anveden Berglind 2011** Anveden Berglind I, Alderling M, Meding B. Life-style factors and hand eczema. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):568-75.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Apfelbacher 2014 (badanie CARPE)** Apfelbacher C, Molin S, Weisshaar E, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Weiss M, Ruzicka T, Diepgen TL. Characteristics and provision of care in patients with chronic hand eczema: updated data from the CARPE registry. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(2):163-7.
- Augustin 2011** Augustin M, Kuessner D, Purwins S, Hieke K, Posthumus J, Diepgen TL. Cost-of-illness of patients with chronic hand eczema in routine care: results from a multicentre study in Germany. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):845-851.
- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A, Baran W, Szepietowski J. Leczenie przewlekłego wyprysku rąk. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26(2):84-91.
- Bingefors 2011** Bingefors K, Lindberg M, Isacson D. Quality of life, use of topical medications and socio-economic data in hand eczema: a Swedish nationwide survey. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(4):452-8.
- Bø 2008** Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology* 2008; 216: 40–45.
- Brisman 1998** Brisman J, Meding B, Jarvholm B. Occurrence of self reported hand eczema in Swedish bakers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 750–754
- Bryld 2000** Bryld L E, Agner T, Kyvik K O, Brondsted L, Hindsberger C, Menne T. Hand eczema in twins: a questionnaire investigation. *Br J Dermatol* 2000; 142: 298–305.
- Cazzaniga 2016** Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, Spring P, Bircher A, Anliker M, Sonntag AK, Piletta P, Huber C, Borradori L, Diepgen T, Apfelbacher C, Simon D. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):628-37.
- ChPL Acitren** Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/Acitren_kaps_tw_25.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 listopad 2017 r.
- ChPL Encorton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 listopad 2017 r.
- ChPL Equoral** Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 listopad 2017 r.
- ChPL Oxsoralen** Charakterystyka Produktu Leczniczego Acitren.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Oxsoralen_kap_mie.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 listopad 2017 r.
- ChPL Toctino 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Toctino z dnia 15 września 2017 r.
- Coenraads 1983** Coenraads PJ, Nater JP, van der Lende R. Prevalence of eczema and other dermatoses of the hands and arms in the Netherlands. Association with age and occupation. *Clin Exp Dermatol*. 1983;8(5):495-503.
- Cortesi 2011** Cortesi PA, Scalone L., De Pità O., Angelini G., Cristaudo A., Girolomoni G., Gola M, Ayala F., Cannavò SP., Satta R., Gallo R., Lis P., Peserico A., Pigatto P., Mantovan LG., Belisari A., Giannetti A. PRS17 Prevalence and Cost of Severe Chronic Hand Eczema Refractory to

- Topical Potent Corticosteroids. Value in Health, November 2011 Volume 14, Issue 7, Page A490
- Crane 2017** Crane MM, Webb DJ, Watson E, Cunliffe T, English J Hand eczema and steroid-refractory chronic hand eczema in general practice: prevalence and initial treatment. Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):955-964
- Dalgard 2004** Dalgard F, Svensson A, Holm JØ, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. Br J Dermatol. 2004;151(2):452-7.
- de León 2015** de León FJ, Berbegal L, Silvestre JF. Management of Chronic Hand Eczema. Actas Dermosifiliogr. 2015 Sep;106(7):533-44.
- DGL 20/10/2017** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-lipiec 2017 r.
- Diepgen 2007** Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, McFadden J, Coenraads PJ. Management of chronic hand eczema. Contact Dermatitis. 2007;57(4):203-10.
- Diepgen 2009** Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, Gonçalo M, Goosens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Agner T; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. Br J Dermatol. 2009;160(2):353-8.
- Diepgen 2012 (badanie TOCCATA)** Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. Acta Derm Venereol 2012; 92(3):251-255
- Diepgen 2015** Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(1):e1-22.
- Doryńska 2010** Doryńska A, Pasich J, Lach L, Medynski J. Self-reported hand, wrist and forearm dermatitis in a random sample of 691 polish medical professionals, firefighters and students. Contact Dermatitis 2010;63(Suppl 1):96-7.
- Dotterud 1995** Dotterud L K, Falk E S. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. Acta Paediatr 1995; 84: 402–406.
- Dotterud 2007** Dotterud L K, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. Contact Dermatitis 2007; 56: 10–15.
- Elder 2015** Elder E, Turner G, Soorkia R, Scrutton C, Pomerantz D. Use of Consumer Market Research Panels to Generate Prevalence and Disease Burden Estimates in Data-sparse Diseases: a Case Study in Severe Chronic Hand Eczema. ISPOR 20th Annual International Meeting, Philadelphia, USA, May 16–20, 2015
- English 2009** English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, Kownacki S, Statham B, White JM, Williams J. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. Clin Exp Dermatol. 2009;34(7):761-9.
- Fisker 2013** Fisker MH, Agner T, Lindschou J, Bonde JP, Ibler KS, Gluud C, Winkel P, Ebbelhøj NE. Protocol for a randomised trial on the effect of group education on skin-protective behaviour versus treatment as usual among individuals with newly notified occupational hand eczema - the Prevention of Hand Eczema (PREVEX) Trial. BMC Dermatol. 2013;13:16.
- Fowler 2006** Fowler J F, Duh M S, Chang J et al. A survey-based assessment of the prevalence and severity of chronic hand dermatitis in a managed care organization. Cutis 2006; 77: 385–392.
- Fung 2000** Fung W K, Lo K K. Prevalence of skin disease among school children and adolescents in a Student Health Service Center in Hong Kong. Pediatr Dermatol 2000; 17: 440–446
- Furue 2011** Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M. Prevalence of dermatological disorders

- in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol.* 2011;38(4):310-20.
- Granlund 1996** Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical beta-methasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(5):371-376.
- GUS 2017** Główny Urząd Statystyczny. Dziedziczne Bazy Wiedzy.
Dostęp on-line: <http://swaid.stat.gov.pl/SitePages/StronaGlownaDBW.aspx>
Data ostatniego dostępu: 17 października 2017 rok
- Hald 2008** Hald M, Berg N D, Elberling J, Johansen J D. Medical consultations in relation to severity of hand eczema in the general population. *Br J Dermatol* 2008; 158: 773–777.
- Hald 2009** Hald M, Agner T, Blands J, Veien NK, Laurberg G, Avnstorp C, Menné T, Kaaber K, Kristensen B, Kristensen O, Andersen KE, Paulsen E, Thormann J, Sommerlund M, Nielsen NH, Johansen JD. Clinical severity and prognosis of hand eczema. *Br J Dermatol.* 2009 Jun;160(6):1229-36.
- Herschel 2013** Herschel S, Schmitt J, Bauer A. Satisfaction with medical treatment in patients with hand dermatitis - a cross-sectional study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(10):1007-13.
- HSCIC 2015** NICE Technology Appraisals in the NHS in England, Innovation Scorecard - to June 2014, Experimental statistics. Health and Social Care Information Centre. 20 January 2014.
Dostęp on-line: <http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB16404>
Data ostatniego dostępu: 17 października 2017 rok
- Johnson 1978** Johnson M L T. Skin conditions and related need for medical care among persons 1–74 years, United States, 1971–74. Hyattsville, MD, Data from the National Health Survey, US Department of Health, Education, and Welfare & National Center for Health Statistics, 1978. Dostępne online pod adresem:
https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_212.pdf
Data ostatniego dostępu: 12 lipca 2016 r.
- Josefson 2006** Josefson A, Farm G, Stymne B, Meding B. Nickel allergy and hand eczema—a 20-year follow up. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 286–290.
- Kavli 1984** Kavli G, Forde O H. Hand dermatoses in Tromsø. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 174–177.
- Lai 2016** Lai YC, Yew YW. Smoking and Hand Dermatitis in the United States Adult Population. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):164-71.
- Lai 2016a** Lai YC, Yew YW. A Relationship between Physical Activities and Hand Dermatitis: An Epidemiology Study of the USA Population. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):584-7.
- Lantinga 1984** Lantinga H, Nater J P, Coenraads P J. Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 135–139.
- Lerbaek 2007** Lerbaek A, Kyvik K O, Ravn H, Menne T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol* 2007; 157: 552–557
- Lind 2007** Lind ML, Albin M, Brisman J, Kronholm Diab K, Lillienberg L, Mikoczy Z, Nielsen J, Rylander L, Torén K, Meding B. Incidence of hand eczema in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med* 2007; 64: 191–195.
- Lindberg 2013** Lindberg M, Isacson D, Binge-fors K. Self-reported skin diseases, quality of life and medication use: a nationwide pharmaco-epidemiological survey in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(2):188-91.
- Lodén 2012** Lodén M, Maibach HI (Eds.). *Treatment of Dry Skin Syndrome. The Art and Science of Moisturizers.* Springer, 2012.
- Lynde 2010** Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, Agner T, Barber K, Bissonnette R, Ho V, Shear NH, Toole J. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(6):267-84. Erratum in: *J Cutan Med Surg.* 2011 Nov-

Dec;15(6):360.

- Mattila 2001** Mattila L, Kilpelainen M, Terho E O, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K. Prevalence of nickel allergy among Finnish university students in 1995. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 218–223.
- Meding 1987** Meding B, Swanbeck G. Prevalence of hand eczema in an industrial city. *Br J Dermatol* 1987; 116: 627–634.
- Meding 1990** Meding B. Epidemiology of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1990; 153: 1–43.
- Meding 2001** Meding B, Liden C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults. Results from a population survey in Stockholm. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 341–345.
- Meding 2002** Meding B, Jarvholm B. Hand eczema in Swedish adults – changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 719–723.
- Meding 2004** Meding B, Jarvholm B. Incidence of hand eczema—a population-based retrospective study. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 873–877.
- Meding 2006** Meding B, Wrangsjö K, Hosseiny S, Andersson E, Hagberg S, Toren K, Wass K, Brisman J. Occupational skin exposure and hand eczema among dental technicians—need for improved prevention. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 219–224.
- Meding 2009** Meding B, Alderling M, Albin M, Brisman J, Wrangsjö K. Does tobacco smoking influence the occurrence of hand eczema? *Br J Dermatol* 2009; 160: 514–518.
- Meding 2010** Meding B, Alderling M, Wrangsjö K. Tobacco smoking and hand eczema: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):752-6.
- Meijer 1995** Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widstrom L. Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. *Contact Dermatitis* 1995;32: 147–149.
- Menne 1982** Menne T, Borgan O, Green A. Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of the Danish female population: an epidemiological study including a statistic appendix. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 35–41.
- Menné 2011** Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):3-12.
- Moberg 2009** Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 397–403.
- Montnemery 2005** Montnemery P, Nihlen U, Lofdahl C G, Nyberg P, Svensson A. Prevalence of hand eczema in an adult Swedish population and the relationship to risk occupation and smoking. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 429–432.
- Mortz 2001** Mortz C G, Lauritsen J M, Bindslev-Jensen C, Andersen K E. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense adolescence cohort study on atopic diseases and dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 523–532.
- MZ 02/04/2012** 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.
- MZ 25/10/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)
- NFZ 62/2017/DSOZ** Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ** Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji

- 98/2017/DSOZ** umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NICE TA177** National Institute for Health and Clinical Excellence. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. Technology appraisal guidance (TA177). Published: 26 August 2009.
Dostępne online pod adresem: nice.org.uk/guidance/ta177
Data ostatniego dostępu: 13 lipca 2016 r.
- Nielsen 2002** Nielsen N H, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. The association between contact allergy and hand eczema in 2 cross-sectional surveys 8 years apart. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 71–77.
- Ogunbiyi 2005** Ogunbiyi A O, Owoaje E, Ndahi A. Prevalence of skin disorders in school children in Ibadan, Nigeria. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 6–10.
- Oosterhaven 2017** Oosterhaven JAF, Politiek K, Schuttelaar M-LA. Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema - results from daily practice. *Contact Derm*. 2017;76(5):304-307. doi:10.1111/cod.12691.
- Ortengren 1999** Ortengren U, Andreasson H, Karlsson S, Meding B, Barregard L. Prevalence of self-reported hand eczema and skin symptoms associated with dental materials among Swedish dentists. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 496–505.
- Park 2016** Park JB, Lee SH, Kim KJ, Lee GY, Yang JM, Kim do W, Lee SJ, Lee CH, Park EJ, Kim KH, Eun HC, Chang SE, Moon KC, Kim SH, Kim SJ, Kim BS, Lee JY, Kim HO, Kang H, Lee MG, Kim SC, Ro YS, Ko JY, Park MY, Kim MH, Shin JH, Choi HY, Hong CK, Lee SY, Bak H, Son SW, Lee AY. Clinical Features and Awareness of Hand Eczema in Korea. *Ann Dermatol*. 2016;28(3):335-43.
- Peltonen 1979** Peltonen L. Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 27–32.
- Petersen 2014** Petersen AH, Johansen JD, Hald M. Hand eczema—prognosis and consequences: a 7-year follow-up study. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1428-33.
- Politiek 2016** Politiek K, Christoffers WA, Coenraads P-J, Schuttelaar M-LA. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):364-371. doi:10.1111/dth.12362.
- Ruppert 2014 (badanie CARPE)** Ruppert L, Apfelbacher C, Molin S, Bauer A, Mahler V, Schmitt J, Elsner P, Diepgen TL, Weisshaar E. Itching in patients with chronic hand eczema: data from the CARPE registry. *Dermatology*. 2014;229(2):146-53.
- Ruzicka 2008 (badanie BACH)** Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):808-17.
- Scalone 2015** Scalone L, Cortesi PA, Mantovani LG, Belisari A, Ayala F, Fortina AB, Bonamonte D, Borroni G, Cannavò SP, Guarneri F, Cristaudo A, De Pità O, Gallo R, Girolomoni G, Gola M, Lisi P, Pigatto PD, Satta R, Giannetti A; Italian Hand Eczema Study Group. Clinical epidemiology of hand eczema in patients accessing dermatological reference centres: results from Italy. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):187-95.
- Skudlik 2008** Optimierte Versorgung von Patienten mit berufsbedingten Handekzemen Hautarztverfahren und Stufenverfahren Haut der gesetzlichen Unfallversicherung. *Hautarzt* 2008 · 59:690–695
- Smit 1993** Smit H A, Burdorf A, Coenraads P J. Prevalence of hand dermatitis in different occupations. *Int J Epidemiol* 1993; 22:288–293.
- Stenberg 2010** Stenberg B, Meding B, Svensson A. Dermatology in public health--a model for surveillance of common skin diseases. *Scand J Public Health*. 2010;38(4):368-74.
- Svedman 2007** Svedman C, Ekqvist S, Moller H, Bjork J, Gruvberger B, Holmstrom E, Bruze M. Unexpected sensitization routes and general frequency of contact allergies in an elderly stented Swe-

dish population. Contact Dermatitis 2007; 56: 338–343.

- Tan 2015** Tan J, Maari C, Nigen S, Bolduc C, Bissonnette R. Open-label exploratory study of acitretin for the treatment of severe chronic hand dermatitis. J Dermatolog Treat. 2015;26(4):373-375. doi:10.3109/09546634.2014.952608.
- Thyssen 2009** Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The association between hand eczema and nickel allergy has weakened among young women in the general population following the Danish nickel regulation: results from two cross-sectional studies. Contact Dermatitis. 2009;61(6):342-8.
- Thyssen 2010** Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. Contact Dermatitis. 2010;62(2):75-87.
- Thyssen 2010a** Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. Br J Dermatol. 2010;162(3):619-26.
- Toctino AE 2017** ██████████. Analiza ekonomiczna. Toctino (alitretynoina) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk. Aestimo, Kraków 2017 r.
- Toctino AKL 2017** ██████████. Analiza efektywności klinicznej. Toctino (alitretynoina) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk. Aestimo, Kraków 2017 r.
- Ustawa 2011** 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.
- Veien 2008** Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis II. Contact Dermatitis. 2008 Jun;58(6):335-9.
- Wolska 2012** Wolska H, Jeziorkowska R. Miejscowa fotochemoterapia w przewlekłym wyprysku rąk. Przegl Dermatol 2012; 99: 674–680.
- Yngveson 1998** Yngveson M, Svensson A, Isacsson A. Prevalence of selfreported hand dermatosis in upper secondary school pupils. Acta Derm Venereol 1998; 78: 371–374.
- Yngveson 2000** Yngveson M, Svensson A, Johannisson A, Isacsson A. Hand dermatosis in upper secondary school pupils: 2-year comparison and follow-up. Br J Dermatol 2000; 142: 485–489.

3. Załączniki

3.1. Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 44. Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	-
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	-
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 1.1.9
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 1.1.8
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 1.1.10
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.11
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.1.14
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.3
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.3
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 1.3
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 1.3.1.2
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Rozdział 1.2
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdziały 1.1.2- 1.1.13 Rozdział 3.2
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	dostarczono arkusz elektroniczny programu Microsoft Excel
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 1.3

Kryterium	Miejsce w dokumencie
<p>3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1. pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	Nie dotyczy
<p>4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	-
<p>1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</p>	Rozdział 1.3.1.2.1.1, Rozdział 1.3.1.2.2.1
<p>2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	Rozdział 1.3.1.2.1.2, Rozdział 1.3.1.2.2.2
<p>5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	Rozdział 1.1.3
<p>6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	Nie dotyczy

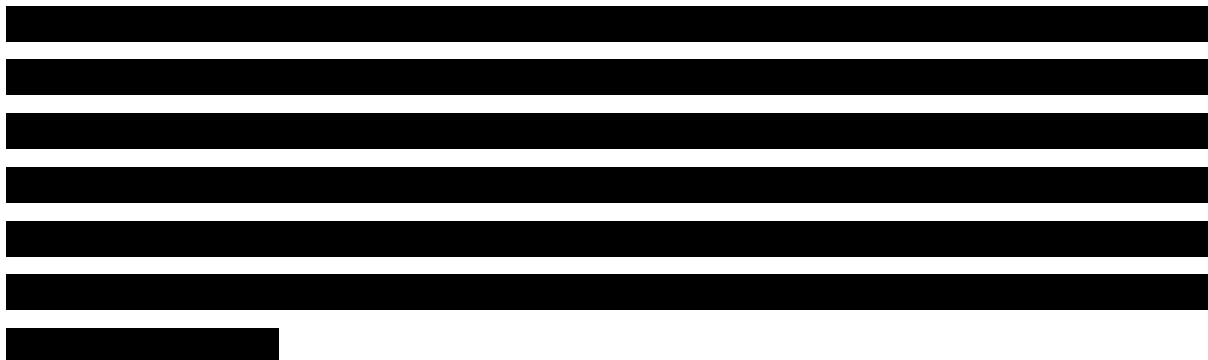
3.2. Wyszczególnienie założeń na podstawie których dokonano oszacowania w analizie wpływu na budżet

Tabela 45. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja docelowa (Rozdział 1.1.7)	Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci w wieku od 18 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami, zgodnie z poniższą definicją: <ul style="list-style-type: none"> ciężki wyprysk potwierdzony oceną kliniczną (za pomocą skali <i>Physician Global Assessment scale</i>); wyprysk rąk utrzymujący się > 3 miesiące mimo stosowanego leczenia lub nawracający ≥ 2 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy; brak odpowiedzi na leczenie lub jedynie przemijająca odpowiedź na przynajmniej 4 tygodniową terapię miejscowymi silnymi kortykosteroidami, lub przeciwwskazania do zastosowania terapii miejscowymi kortykosteroidami.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej (Rozdział 1.1.8)	W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia: <ul style="list-style-type: none"> ludność Polski w wieku powyżej 18 lat ustalono w oparciu o prognozy Głównego Urzędu Statystycznego; głównym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechniania sCHE opornego na leczenie miejscowe silnymi kortykosteroidami jest badanie <i>Crane 2017</i>.
Prognoza udziałów rynkowych leku Toctino (Rozdział 1.1.11)	Udziały leku Toctino oraz komparatorów w scenariuszu aktualnym (istniejącym) oraz w scenariuszu nowym oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny dermatologii. W analizie podstawowej przyjęto, że przedstawiony przez ekspertów, docelowy udział terapii alitretynoiną [redacted]
Założenie dotyczące refundacji (Rozdział 1.1.3)	Cena zbytu netto: [redacted] Kategoria dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w programie lekowym, w ramach wnioskowanego programu „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)” Poziom odpłatności: Bezpłatnie Grupa limitowa: nowa, odrębna grupa limitowa [redacted]
Instrument dzielenia ryzyka (Rozdział 1.1.3)	[redacted]
Perspektywa analizy (Rozdział 1.1.4)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego i pacjenta, PPP+P).
Horyzont czasowy (Rozdział 1.1.5)	W związku z założeniem, że lek Toctino osiągnie docelowe udziały w rynku w trzecim roku refundacji, w analizie wpływu na budżet oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie trzech pierwszych lat od umieszczenia preparatu Toctino w wykazie leków refundowanych; przy czym – biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku refundacyjnego i przewidywaną długość procesu refundacyjnego – założono, że start refundacji leku Toctino nastąpi w lipcu 2018 roku. Horyzont BIA obejmuje zatem przedział czasowy od początku lipca 2018 r. do końca czerwca 2021 r.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Porównywane scenariusze (Rozdział 1.1.6)</p> <p>Ocena kosztów i zużytych zasobów (Rozdział 1.1.13)</p>	<p>Scenariusz istniejący stanowi przedłużenie stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Toctino nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Przyjęto stopniową zmianę liczebności populacji wynikającą z prognozy demograficznej populacji Polski oraz stałe w czasie udziały poszczególnych technologii opcjonalnych medycznych (w oparciu o wyniki badania ankietowego).</p> <p>Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Toctino we wnioskowanym wskazaniu (prognozowana data wprowadzenia programu lekowego: lipiec 2018 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Toctino spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z częściowego zastąpienia aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnych przez terapię alitretynoina.</p> <p>Koszty leków obliczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. (MZ 25/10/2017) oraz informacji DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń-lipiec 2017 r (DGL 20/10/2017). W szczególności, jednostkowe koszty leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego obliczono jako średnią wartość refundacji za jednostkę poszczególnych preparatów, ważoną liczbą zrefundowanych jednostek wg danych DGL. Podobnie, koszty z perspektywy pacjenta obliczono jako średnią dopłatę świadczeniobiorców za poszczególne preparaty (MZ 25/10/2017), ważoną liczbą zrefundowanych preparatów. Koszt z perspektywy wspólnej stanowił sumę kosztów płatnika publicznego i pacjenta.</p> <p>Koszty świadczeń przyjmowano w oparciu o załączniki do aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy lekowe (NFZ 98/2017/DSOZ) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 62/2017/DSOZ).</p> <p>W analizę uwzględniono następujące koszty składowe:</p> <p>Koszty związane z programem lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt alitretynoiny <ul style="list-style-type: none"> ○ Koszt wizyt monitorującej w programie ○ Ryczałt za diagnostykę w programie • Koszty innych terapii systemowych • Koszty leczenia standardowego (leczenie miejscowe) • Koszty wizyt u dermatologa

3.3. Wyniki badania ankietowego



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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



3.4. Projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”

Tabela 52. Opis proponowanego programu lekowego z udziałem alitretynoiny.

<p>[Redacted]</p> <p>a)</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		<p>1.</p> <p>[Redacted]</p>

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]		

3.5. Ceny badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców

Tabela 53. Ceny badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców.

[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 54. Źródła cenników świadczeniodawców.

Oznaczenie	Nazwa świadczeniodawcy	Źródło
C1	Prywatne Centrum Medyczne "Medyk - Centrum", Częstochowa	http://www.medyk-centrum.pl/badania/laboratorium/ceny_badan_laboratoryjnych
C2	„ARTIMED” Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Sp. z o.o., Kielce	https://artimed.pl/cennik.pdf
C3	Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostrowcu Świętokrzyskim	http://www.zoz.ostrowiec.pl/cenniki/
C4	Szpital Powiatowy im prof.. Romana Drewsa w Chodzieży	http://szpital-chodziez.pl/wp-content/uploads/2016/02/cennik-badan-laboratoryjnych.pdf
C5	Centrum Medyczne w Łąncucie, Spółka z o.o.	http://www.cm-lancut.pl/asp/pl_start.asp?typ=14&menu=178&strona=1&sub=106
C6	Szpital Powiatowy im. Jana Mikulicza w Biskupcu	http://szpital-biskupiec.pl/cenniki,48.html
C7	Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Wadowicach	http://zozwadowice.pl/strona/pliki/tresci/cennik/2017/Cennik%202017%20rok.pdf
C8	Specjalistyczny Szpital im. E. Szczeklika w Tarnowie	http://ssz.tar.pl/strefa_pacjenta/pliki/cennik_szpital_szczeklika_2017_05.pdf
C9	Szpital Powiatowy w Rawiczu	http://www.szpitalrawicz.pl/images/pdf/cennik_laboratorium.pdf
C10	Centrum Medyczne MAXMED w Kazimierzy Wielkiej	http://www.maxmed.eu/89,laboratorium,229









3.6. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.7. Spis tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Toctino.	13
Tabela 2. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.....	14
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Toctino.....	14
Tabela 4. Klasyfikacja wyprysku rąk zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10).	17
Tabela 5. Chorobowość i zapadalność na wyprysk rąk.	19
Tabela 6. Chorobowość ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk.....	23
Tabela 7. Udział chorych z przewlekłym wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.	24
Tabela 8. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.....	25
Tabela 9. Udział chorych z opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk.....	25
Tabela 10. Udział chorych z ciężkim wypryskiem rąk w populacji chorych z przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowe sterydami.	26
Tabela 11. Udział chorych z ciężkim przewlekłym opornym na leczenie wypryskiem rąk w populacji chorych z wypryskiem rąk.....	26
Tabela 12. Ludność Polski w wieku powyżej 18 lat w latach 2017-2021 (GUS 2017).	27
Tabela 13. Kryteria kwalifikacji wyprysku rąk w badaniu Crane 2017.	28
Tabela 14. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (pełne lata kalendarzowe).	30
Tabela 15. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (pełne lata po wprowadzeniu programu).	30
Tabela 16. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie opracowania HSCIC 2015. ...	31
Tabela 17. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (pełne lata kalendarzowe).....	32
Tabela 18. Struktura leczenia sCHE opornego na miejscowe sterydy w scenariuszu istniejącym.....	33

Tabela 19. Struktura leczenia sCHE opornego na miejscowe sterydy w scenariuszu nowym.	34
Tabela 20. Długość jednego cyklu terapii sCHE.	36
Tabela 21. Odsetek odpowiedzi na leczenie alitretynołą i technologiami opcjonalnymi.	37
Tabela 22. Czas to nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie.	37
Tabela 23. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Toctino w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.	39
Tabela 24. Cena jednostkowa produktu Toctino dla płatnika w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	40
Tabela 25. Kalkulacja rocznego ryczału za diagnostykę w programie.	42
Tabela 26. Koszty związane z programem w przeliczeniu na 17,47 tygodniową terapię – zestawienie zbiorcze.	43
Tabela 27. Wycena świadczenia fotochemioterapii w Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (PUVA).	44
Tabela 28. Cena jednostkowa leków stosowanych w terapii systemowej CHE.	46
Tabela 29. Koszt innych terapii systemowych.	46
Tabela 30. Koszty wizyt u dermatologa.	47
Tabela 31. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.	48
Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.	48
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, z RSS). .	52
Tabela 34. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Toctino (analiza podstawowa, scenariusz nowy).	54
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, bez RSS).	54
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P, z RSS).	57
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P, bez RSS).	59
Tabela 38. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.	61
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP, z RSS.	64
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP, bez RSS.	68
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP+P, z RSS.	72
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP+P, bez RSS.	75
Tabela 43. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Toctino.	80

Tabela 44. Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.....	90
Tabela 45. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.	92
	94
	94
	95
	
	95
	
	96
	96
Tabela 52. Opis proponowanego programu lekowego z udziałem alitretynoiny.	98
Tabela 53. Ceny badań diagnostycznych wg cenników wybranych świadczeniodawców.	101
Tabela 54. Źródła cenników świadczeniodawców.	102

3.8. Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, z RSS)...	53
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, bez RSS).	56
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P, z RSS).	58
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP, bez RSS).	61