

Analiza ekonomiczna

Mometazon (*Momecutan*[®], maść, 1 mg/g)
w leczeniu wszelkich stanów zapalnych
i świądu skóry, reagujących na
leczenie miejscowe
glikokortykosteroidami

Analiza ekonomiczna

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA.....	7
5.	METODYKA.....	8
5.1.	Strategia analityczna.....	8
5.2.	Problem decyzyjny.....	8
5.2.1.	Populacja (P).....	9
5.2.2.	Interwencja (I).....	9
5.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
5.2.4.	Efekty zdrowotne (O)	12
5.3.	Perspektywa	12
5.4.	Horyzont czasowy.....	13
5.5.	Dyskontowanie.....	13
5.6.	Próg opłacalności [2].....	13
5.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
6.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	16
6.1.	Skuteczność kliniczna	16
6.2.	Bezpieczeństwo.....	17
6.3.	Jakość życia	18
6.4.	Technika analityczna.....	18
7.	OCENA KOSZTÓW	20
7.1.	Koszty mometazonu.....	21
7.2.	Koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS - hydrokortyzon, bardzo silne GKS - klobetazol)	22
7.3.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	25
7.4.	Koszty wizyt ambulatoryjnych.....	25
7.5.	Zużycie leków	25
8.	MODELOWANIE.....	29
8.1.	Opis modelu.....	29
8.2.	Założenia modelu.....	31
8.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	35
8.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	35
8.3.2.	Parametry kosztowe.....	45
8.3.3.	Zestawienie parametrów modelu	46
8.4.	Walidacja modelu.....	47
9.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	49
9.1.	Analiza koszty-konsekwencje	49
9.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	51
9.2.1.	Populacja osób dorosłych	52
9.2.2.	Populacja dzieci i młodzieży	53
10.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	55
10.1.	Analiza wrażliwości wraz z analizą progową.....	55
10.1.1.	Założenia.....	55
10.1.2.	Populacja osób dorosłych	58

10.1.3.	Populacja dzieci i młodzieży	63
10.2.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	68
10.2.1.	Założenia.....	68
10.2.2.	Wyniki.....	69
11.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	73
11.1.	Źródła danych.....	73
11.1.1.	Analizy ekonomiczne.....	73
11.1.2.	Użyteczności	74
11.2.	Etapy selekcji publikacji.....	75
11.3.	Zidentyfikowane badania	75
11.3.1.	Analizy ekonomiczne.....	75
11.3.2.	Użyteczności	76
12.	OGRANICZENIA	78
13.	DYSKUSJA	79
14.	WNIOSKI	81
15.	ZAŁĄCZNIKI	82
15.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	82
15.2.	Urzędowa marża detaliczna [52].....	84
15.3.	Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu.....	85
15.4.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	88
15.5.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	92
16.	SPIS TABEL	94
17.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	96
18.	REFERENCJE	98
19.	WKŁAD PRACY	101

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	analiza koszty-użyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	współczynnik koszty-użyteczność
FLU	<i>fluticasone</i>	flutykazon (propionian flutykazonu)
FTU	<i>finger tip unit</i>	jednostka opuszki palca
GKS		glikokortykosteroidy, kortykosteroidy, sterydy
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
MOM	<i>mometasone</i>	mometazon (furoinian mometazonu, dawna nazwa pirośluzan mometazonu)
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	lata życia skorygowane o jakość

3. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia mometazonem (*Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g) stosowanym w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach wykazu leków refundowanych.

Efektywność kosztów i efektów mometazonu (*Momecutan*[®]) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był mometazon w postaci maści stosowany raz dziennie oraz flutykazon w postaci maści stosowany dwa razy dziennie.

Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. [41].

Standardy leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami oraz opinia dwóch ekspertów medycznych (w drodze konsultacji bezpośrednich i mailowych) [35, 38].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [33, 57, 58, 59].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [52].

Badania kliniczne, opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego [17, 23, 43, 45, 49].

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny Markowa, skonstruowany w programie *TreeAge*[®] z rocznym horyzontem czasowym. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność. Porównywano mometazon w postaci maści stosowany raz dziennie z flutykazonem w postaci maści stosowanym dwa razy dziennie.

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych (roczny horyzont czasowy).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty mometazonu w postaci maści; koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS - hydrokortyzon, bardzo silne GKS – klobetazol) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR. Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości.

Wyniki

Populacja osób dorosłych

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania mometazonu w postaci maści oraz flutykazonu w postaci maści w populacji osób dorosłych uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,82 i 0,79 QALY (różnica MOM versus FLU wynosi 0,02 QALY).

Całkowite koszty leczenia mometazonem wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i [redacted] od kosztów leczenia flutykazonem z perspektywy NFZ/wspólnej (30,32 PLN/ 76,49 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych ze stanami zapalnymi oraz świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS pokazują, że mometazon w postaci maści [redacted]

Wyniki analizy przeprowadzonej w 3-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym badania De Villez 1998 [17] dla populacji osób dorosłych wykazały, że leczenie z udziałem mometazonu w postaci maści [redacted] w porównaniu do leczenia z udziałem flutykazonu w postaci maści zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej ([redacted]).

Populacja dzieci i młodzieży

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania mometazonu w postaci maści oraz flutykazonu w postaci maści w populacji dzieci i młodzieży uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,79 i 0,72 QALY (różnica MOM versus FLU wynosi 0,07 QALY).

Całkowite koszty leczenia mometazonem wynoszą odpowiednio [redacted] kosztów leczenia flutykazonem z perspektywy NFZ/wspólnej (19,73 PLN/ 42,82 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży ze stanami zapalnymi oraz świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS pokazują, że mometazon w postaci maści jest [redacted]

Wyniki analizy przeprowadzonej w 3-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym badania De Villez 1998 [17] dla populacji dzieci i młodzieży wykazały, że leczenie z udziałem mometazonu w postaci maści [redacted] w porównaniu do leczenia z udziałem flutykazonu w postaci maści zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej ([redacted]).

Wnioski

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy Momecutan [redacted] w porównaniu do flutykazonu w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Mometazon to nowoczesny lek, który cechuje się wysoką selektywnością oraz powinowactwem receptorowym. Ponadto wykazuje on znikome wchłanianie przezskórne oraz łatwą aplikację (lek wystarczy stosować raz dziennie).

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia mometazonem (*Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g) stosowanym w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach wykazu leków refundowanych.

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

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych mometazonu (*Momecutan*[®]) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był mometazon w postaci maści stosowany raz dziennie oraz flutykazon w postaci maści stosowany dwa razy dziennie.

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

5. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoeconomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 04.01.2010 roku [3]) oraz Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 15.1).

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami w Polsce przeprowadziło 2 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych.

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej oraz danych osobowych ekspertów medycznych dołączono do referencji [38]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk.

5.1. Strategia analityczna

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

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [39] oraz opinii eksperckich [38].

5.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną mometazonu w leczeniu

wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, w ramach wykazu leków refundowanych.

Analiza dotyczy preparatu zawierającego mometazon: *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g, kod EAN 5909991137441.

5.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią osoby powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, oparte zostało o randomizowane badania (*De Villez 1998 [17]* oraz *Pei 2001 [42]*), w których populacja włączona do badania odpowiada populacji określonej w ChPL (tj. pacjenci ze zmianami zapalnymi oraz świądem skóry reagujący na leczenie miejscowe kortykosteroidami). Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 8.3.1.1.

Zatem populacja docelowa jest zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [6] oraz z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

5.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest mometazon (furoinian mometazonu, dawna nazwa pirośluzan mometazonu) w postaci maści (*Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g, kod EAN 5909991137441) stosowany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami.

Lek należy stosować raz na dobę. Cienką warstwę produktu należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze. Należy unikać stosowania produktu leczniczego długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie (na więcej niż 20% powierzchni ciała). W przypadku poprawy klinicznej, często można zalecić stosowanie słabiej działających glikokortykosteroidów. [14]

U dzieci i młodzieży mometazon (MOM) powinien być stosowany przez najkrótszy możliwy okres leczenia i w najmniejszej możliwej dawce, zapewniającej skuteczność terapeutyczną. Czas stosowania wynosi maksymalnie 3 tygodnie dla dzieci powyżej 6 lat. Produkt powinien być stosowany tylko na małe powierzchnie (mniej niż 10% powierzchni ciała). [14]

U wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku, należy unikać długotrwałej terapii (powyżej 3 tygodni) [14].

5.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [3]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [46].

Działanie terapeutyczne glikokortykosteroidów (GKS) zależy od ich budowy chemicznej, rodzaju podłoża, sposobu aplikacji czy powierzchni i okolicy ciała, na którą się je stosuje. Rodzaj podłoża ma istotne znaczenie dla dyfuzji steroidu do warstwy rogowej skóry. Najlepiej przez skórę przenikają glikokortykosteroidy w maści, słabiej w kremie, najslabiej w postaciach płynnych (roztwór, lotion) i aerozole [34, 35], co najlepiej odzwierciedla podział GKS wg klasyfikacji amerykańskiej, gdzie FLU i MOM w postaci maści znajdują się w tej samej grupie (tj. grupa III. „GKS silne i o pośredniej sile działania”), natomiast FLU w postaci kremu w grupie GKS o słabszej sile działania (tj. grupa V. „GKS o pośredniej i słabej sile działania”) [34, 35]. Ponadto, maść stosuje się na zmiany suche, wiążące się z łuszczącą i pękającą skórą. Kremy natomiast najczęściej stosowane są na zmiany wysiękowe, ropne, sączące oraz mokre. Należy zatem wyraźnie podkreślić, że kremy i maści nie są zamiennikami.

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne nie wskazują bezpośrednio na konkretne GKS. Jedynie informacje odnośnie zastosowania miejscowych GKS sprowadzały się do podziału GKS ze względu na siłę działania.

Opracowanie Kaszuba 2009 [35] dotyczące standardów postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi glikokortykosteroidami wskazuje, iż w chorobach takich jak: łuszczyca, wyprysk kontaktowy i potnicowy, atopowe zapalenie skóry, bliznowe, liszaj płaski czy łysienie plackowate, glikokortykosteroidy są lekami z wyboru. Omawiane opracowanie wymienia dwie klasyfikacje miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania. Pierwsza z nich – amerykańska – zawiera VII grup substancji. Biorąc pod uwagę siłę działania mometazon 0,1% w postaci maści został zakwalifikowany do grupy III GKS o silnej sile działania. Oprócz omawianej substancji znajdują się tam również: dipropionian betametazonu 0,05% (krem, maść), halcyonid 0,1% (krem) oraz dezoksymetazon 0,25% (krem, maść, żel). Ponadto, w grupie

III znalazły się również silne GKS, do których zaliczono: amcynonid 0,1% (krem), flucynonid 0,05% (krem), propionian flutykazonu 0,005% (maść), walerianian betametazonu 0,025%, dezoksymetazon 0,05% (krem).

Inna klasyfikacja – europejska – zalicza pirośluzan mometazonu 0,1% również do grupy silnie działających GKS. Oprócz niego znalazło się tam jeszcze 9 innych substancji: dipropionian betametazonu 0,05%, acetonid triamcinolonu 0,1%, acetonid fluocinolonu 0,1%, amcynonid 0,1%, benzoesan betametazonu 0,25%, budezonid 0,025%, dezonid 0,05%, propionian flutykazonu 0,005%, walerianian betametazonu 0,1 i 0,05%.

W chwili obecnej dopuszczone do obrotu na obszarze Polski na podstawie danych MZ [31] są następujące kortykosteroidy stosowane miejscowo w postaci maści lub kremu: propionian klobetazolu, acetonid fluocinolonu, pirośluzan mometazonu, dipropionian betametazonu, walerianian betametazonu, acetonid fluocinolonu, dezonid, propionian flutykazonu, maślan hydrokortyzonu, hydrokortyzon oraz octan hydrokortyzonu.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [41] kortykosteroidy do stosowania na skórę są finansowane aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej w dwóch grupach limitowych:

- Grupa limitowa: 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania: hydrokortyzon;
- Grupa limitowa: 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania: klobetazol, flutykazon.

A zatem, grupa limitowa 56.0 obejmuje leki należące do dwóch grup farmakoterapeutycznych (ATC): GKS o silnym oraz GKS o bardzo silnym działaniu.

Hydrokortyzon został zakwalifikowany do grupy GKS o słabej sile działania (grupa I). Z kolei klobetazol zgodnie z grupą ATC należy do GKS o bardzo silnym działaniu. Również obie klasyfikacje pozycjonują klobetazol w innej grupie niż mometazon, a tym samym nie stanowią adekwatnego komparatora dla przedmiotowej technologii. Ponadto klobetazol jest wskazany w leczeniu chorób skóry, w których dotychczasowe leczenie słabszymi kortykosteroidami okazało się nieskuteczne [12].

Biorąc pod uwagę, polskie standardy postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi GKS [35] oraz wytyczne PTD 2010 [48] na zastosowanie klasycznej terapii ciągłej polegającej na stosowaniu początkowo silnego steroidu, a następnie zastąpienia go słabszym preparatem, bezzasadnym jest przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji ze słabym lub bardzo silnym GKS.

W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest flutykazon (podawany w postaci maści), który znajduje się w grupie preparatów o takiej samej sile działania co mometazon. Jednocześnie wskazana substancja, podawana w postaci maści, widnieje na liście leków refundowanych w Polsce.

Dodatkowo w opinii ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt, flutykazon w postaci maści stanowi alternatywę dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu [38].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [46, 52], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych).

W badaniu *De Villez 1998* [17] flutykazon (propionian flutykazonu, FLU, 0,05 mg/g (0,005%)) w postaci maści był stosowany dwa razy dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL [11]).

5.2.4. Efekty zdrowotne (O)

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

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

5.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

5.4. Horyzont czasowy

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

Pomimo, że oceniane interwencje są stosowane do krótkotrwałego użytku (maksymalnie do 3-4 tygodni [14, 11]), roczny horyzont czasowy jest najbardziej odpowiedni, aby uchwycić pełny wpływ leczenia uwzględniający nawroty stanów zapalnych i świądu skóry.

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

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

5.5. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku, dlatego też nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [3].

5.6. Próg opłacalności [2]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [52] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.) [52].

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 opublikowane w dniu 4 listopada 2015 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2015 r., poz. 1070) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 w Polsce określona została na kwotę 41 985 PLN, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Tym samym kwota 125 955 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [46].

5.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g.

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania”
Proponowana cena zbytu netto	<i>Momecutan</i> [®] , maść, 1 mg/g, 50 g – ██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [52]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku *Momecutan*[®] (maść, 1 mg/g, 50 g) w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz wydawanego pacjentom z 50% odpłatnością do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania u chorych powyżej 6 roku życia w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania”.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „50%” – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni [52]. Wg ChPL należy unikać stosowania produktu leczniczego *Momecutan*[®] długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie [14], tj. poniżej 30 dni), a zatem analizowana interwencja spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [52].

Obecnie grupa limitowa 56.0 obejmuje leki należące do dwóch grup farmakoterapeutycznych (ATC): GKS o silnym (flutykazon) oraz GKS o bardzo silnym działaniu (klobetazol).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [52] „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”. Mometazon w postaci maści posiada to samo przeznaczenie i wskazanie, co flutykazon w postaci maści aktualnie znajdujący się na wykazie. Obie substancje należą również do tej samej grupy wg Klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC): D07AC „Kortykosteroidy o silnym działaniu (grupa III)”, a zatem mometazon w postaci maści kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej: „56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania”.

Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [52]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Mometazon i flutykazon należą do tej samej grupy wg Klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC): D07AC „Kortykosteroidy o silnym działaniu (grupa III)”.
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Leki w grupie 56.0 są finansowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, które pokrywają się ze wskazaniem leku mometazon w postaci maści [11, 12, 14].
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują na lepszą skuteczność leku mometazon w porównaniu do flutykazonu [39]. Klobetazol należy do GKS o bardzo silnym działaniu (D07AD - Kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu (grupa IV)).
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak różnic w drodze podania i postaci farmaceutycznej leków w grupie 56.0.
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Mechanizm działania rozpatrywanych substancji czynnych jest bardzo zbliżony - kortykosteroidy o silnym działaniu.

Mając na uwadze zapisy art. 15 ustawy refundacyjnej [52], w ramach analizy wrażliwości rozważano również kwalifikację wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

6. Ocena wyników zdrowotnych

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [39], na podstawie którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami.

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

6.1. Skuteczność kliniczna

Spośród zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [39] prób klinicznych oceniających efektywność mometazonu w populacji docelowej (*De Villez 1998* [17], *Pei 2001* [42]) badanie *De Villez 1998* [17] charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością (próba wieloośrodkowa, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Z kolei badanie *Pei 2001* [42] charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na: próba jednoośrodkowa, przeprowadzona na stosunkowo małej populacji (40 dzieci).

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badanie *De Villez 1998* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla mometazonu w postaci maści, w leczeniu wszelkich zmian skórnych i świądu dowiedziono, iż MOM wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w redukcji zmian skórnych w porównaniu do flutykazonu.
- ❖ W badaniu *De Villez 1998* [17] włączającym pacjentów z łuszczycą, mometazon wykazał się nie tylko statystycznie, ale również klinicznie skuteczniejszy niż FLU w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie (poprawa leczonej zmiany), niezależnie od zastosowanej definicji punktu końcowego. Potwierdzeniem przewagi klinicznej ocenianej interwencji jest również

obliczony dla analizowanego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie wg oceny pacjenta) parametr NNT: 3 (95% CI: 2; 4).

- ❖ W badaniu *Pei 2001* [42] w populacji pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry (AZS) również uzyskano lepszą znamienne kliniczną poprawę stopnia ciężkości zmian skórnych w grupie leczonej MOM już po 2 tygodniach leczenia.
- ❖ Zastosowanie MOM wiązało się ponadto z większą satysfakcją z leczenia w odniesieniu do FLU (*De Villez 1998*) oraz wyższą jakością życia w przypadku stosowania MOM wraz z terapią mokrych opatrunków (*Pei 2001*).

Podsumowując, MOM w postaci maści wykazuje wyższą skuteczność kliniczną (zarówno statystyczną jak i kliniczną) w porównaniu do flutykazonu w leczeniu wszelkich zmian skórnych.

Należy podkreślić, iż *Momecutan*[®] jest lekiem nowej generacji - ze względu na przedłużony czas działania, stosuje się go na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę, co może przyczynić się do wyższego *compliance* w porównaniu do preparatów GKS stosowanych dwa razy dziennie.

6.2. Bezpieczeństwo

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla mometazonu podawanego w postaci maści raz dziennie wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do flutykazonu w leczeniu zmiany w przebiegu łuszczycy.
- ❖ Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego kłucia w skórze, swędzenia skóry oraz pieczenia skóry.
- ❖ W obu grupach terapeutycznych odnotowano łagodną rozwijającą się atrofię skóry.
- ❖ Ból głowy o charakterze od łagodnego do umiarkowanego był najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie trwania leczenia.

Na podstawie włączonego do analizy głównej (systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [39]) badania *De Villez 1998* [17] możemy stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa MOM wykazuje korzystny indeks terapeutyczny. Należy podkreślić, iż MOM, jako preparat stosowany raz dziennie może zmniejszać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tym atrofii skóry w porównaniu do FLU podawanego dwa razy dziennie.

6.3. Jakość życia

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

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

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [39], nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak EQ-5D czy SF-36. Jednym z ocenianych punktów końcowych była natomiast satysfakcja pacjenta (m.in. w badaniu *De Villez 1998* [17]).

6.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMiT [3] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

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

W przypadku, gdy porównywane technologie dają różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie wytyczne AOTMiT [3] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność. W randomizowanym badaniu *De Villez 1998* [17] oceniającym skuteczność mometazonu w postaci maści, zaobserwowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia procentowej poprawy leczonej zmiany oraz uzyskania odpowiedzi klinicznej na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (flutykazonem). Z tego względu zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-utility analysis, CUA*).

Miara wyników zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono

w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii (mometazonu) i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych (flutykazonu) pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Odniesienie do być.13

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

W przypadku analizowanego leku w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [36]. Analiza kliniczna [39] zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku mometazon w postaci maści nad flutykazonem w postaci maści (*De Villez 1998 [17]*).

7. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty mometazonu w postaci maści;
- ❖ koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS - hydrokortyzon, bardzo silne GKS – klobetazol);
- ❖ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ❖ koszty wizyt ambulatoryjnych.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 25 lutego 2016 roku. Koszty uwzględnionych GKS zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [41].

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

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

Ponieważ w analizie ekonomicznej należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków. W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

GKS podawane w postaci płynnej charakteryzują się słabszą siłą działania (aktywnością), z tego względu do kalkulacji kosztów będą brane pod uwagę wyłącznie preparaty w postaci maści dla MOM i FLU lub maści/kreму w przypadku pozostałych GKS przy kontynuacji i niepowodzeniu leczenia.

7.1. Koszty mometazonu

Mometazon w postaci maści (lek *Momecutan*[®]) nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [41]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Momecutan*[®] będzie finansowany w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń od stycznia 2017 r.

Cenę hurtową preparatu *Momecutan*[®] w postaci maści obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [40] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [52].

Tabela 3 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Momecutan*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
<i>Momecutan</i> [®] , 1 mg/g, maść, 50 g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	(firma Zlecająca, 40, 52)

op. – opakowanie

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Momecutan*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [52] przy założeniu, że preparat *Momecutan*[®] będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 56.0 „Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania” obok produktów zawierających klobetazol i flutykazon, gdzie podstawę limitu stanowi produkt *Dermovate*[®], roztwór na skórę, 0,5 mg/ml zawierający klobetazol. Produkty w grupie 56.0 są wydawane z 50% odpłatnością pacjenta do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania. Ponieważ dla leków podawanych na skórę z grupy limitowej 56.0 nie ma ustalonego DDD (tj. dziennej dawki dobowej [4]) w celu wyznaczenia wielkości podstawy limitu wykorzystano jednostkę opakowania (g lub ml). Taka zasada została również wykorzystana przy kalkulacji odpłatności dla wszystkich leków w grupie 56.0.

Tabela 4 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Momecutan*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Momecutan</i> [®] , 1 mg/g, maść, 50 g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 40)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [14, 39] produkt *Momecutan*[®] stosujemy raz na dobę. Cienką warstwę leku należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze. Należy unikać stosowania produktu leczniczego *Momecutan*[®] długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie. Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zamieszczono w rozdziale 7.5.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe mometazonu w postaci maści w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 5 Koszty jednostkowe mometazonu w postaci maści w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródło danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy mometazonu [PLN/g]	██████████	██████████	[40, 52]

7.2. Koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS - hydrokortyzon, bardzo silne GKS – klobetazol)

Flutykazon

Flutykazon w postaci maści do stosowania miejscowego jest silnym kortykosteroidem wskazanym dla osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w leczeniu reagujących na leczenie kortykosteroidami chorób skóry [11].

Flutykazon w postaci maści i kremu jest refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej „56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania” [41]. W ramach tej grupy finansowany jest również klobetazol.

Tabela 6 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających flutykazon [41]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Cutivate</i> [®] , krem, 0,5 mg/g; 15 g	11,14	6,74	50%	7,77	3,37
<i>Cutivate</i> [®] , maść, 0,05 mg/g; 15 g	11,14	6,74	50%	7,77	3,37

Zgodnie z dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [39] produkt *Cutivate®* w postaci maści stosujemy 2 razy na dobę, aż wystąpi poprawa, przez okres 3 tygodni (dawkowanie zgodne z ChPL [11]). Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zamieszczono w rozdziale 7.5.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe flutykazonu w postaci maści w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 7 Koszty jednostkowe flutykazonu w postaci maści w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy flutykazonu [PLN/g]	-0,22 (0.2247)	-0,74 (0.7427)	[41]

Slabe GKS (hydrokortyzon)

W ramach grupy limitowej „55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania” aktualnie jest dostępna jedna substancja – hydrokortyzon, który jest syntetycznym kortykosteroidem o słabym działaniu przeciwzapalnym.

Tabela 8 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających hydrokortyzon w postaci kremu lub maści [41]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Hydrocortisonum AFP®</i> , krem, 10 mg/g, 1 tuba po 15 g	4,45	4,45	50%	2,23	2,22

W przypadku wszystkich silnie działających glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo, należy unikać nagłego zaprzestania leczenia [11, 12, 14]. Zgodnie z praktyką kliniczną w przypadku zastosowania silnych GKS (mometazon, flutykazon czy klobetazol) w przypadku wystąpienia poprawy należy zastosować produkt o słabszej sile działania [35, 38]. Wg ChPL [13] produkt *Hydrocortisonum AFP®* w postaci kremu stosujemy na miejsca zamienione chorobowo 2 lub 3 razy na dobę. W charakterystyce nie zamieszczono informacji dotyczącej długości stosowania hydrokortyzonu. Tak jak w przypadku pozostałych GKS założono stosowanie przez okres 3 tygodni. Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zamieszczono w rozdziale 7.5.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe słabych GKS (hydrokortyzonu w postaci kremu) w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 9 Koszty jednostkowe słabych GKS (hydrokortyzonu) w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy słabych GKS (hydrokortyzonu) [PLN/g]	-0,15 (0,1480)	-0,30 (0,2967)	[41]

Bardzo silne GKS (klobetazol)

W ramach grupy limitowej „56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania” [41] obok flutykazonu finansowany jest również klobetazol. Klobetazol jest kortykosteroidem o bardzo silnym działaniu przeznaczonym do stosowania miejscowego.

Tabela 10 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających klobetazol w postaci kremu lub maści [41]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
Dermovate®, krem, 0,5 mg/g, 25 g	11,86	11,23	50%	6,25	5,61
Dermovate®, maść, 0,5 mg/g, 25 g	11,86	11,23	50%	6,25	5,61

Zgodnie z ChPL [12] produkt *Dermovate*® należy stosować raz lub dwa razy na dobę w miejsca chorobowo zmienione. Terapia nie powinna trwać dłużej niż 2-4 tygodnie (średnio 3 tygodnie). Jeżeli niezbędne jest dalsze leczenie kortykosteroidami należy stosować produkty zawierające GKS o mniejszej sile działania. Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek leku zamieszczono w rozdziale 7.5.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe bardzo silnych GKS (klobetazolu) w zależności od perspektywy analizy (koszt jednakowy dla maści i kremu).

Tabela 11 Koszty jednostkowe bardzo silnych GKS (klobetazolu) w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 g]		Źródła danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt jednostkowy bardzo silnych GKS (klobetazolu) [PLN/g]	-0,22 (0,2244)	-0,47 (0,4744)	[41]

7.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W badaniu *De Villez 1998* [17] u 34 z 262 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane. Dziewięć z tych zdarzeń badacze uznali za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z leczeniem (na ogół łagodne lub umiarkowane kłucia w skórze, swędzenia skóry oraz pieczenia skóry).

Z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie.

7.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Wg opinii ekspertów medycznych pacjenci w przypadku braku skuteczności terapii oraz wystąpienia nawrotu choroby zgłaszają się na wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

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

Tabela 12 Koszt wizyt ambulatoryjnych w przypadku wystąpienia nawrotu lub braku skuteczności terapii

Parametr	Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Wizyta w poradni dermatologicznej	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 5.30.00.0000011	3,5	9,00	31,50	[33, 57, 58, 59]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2016 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii” [33]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.5. Zużycie leków

Ponieważ w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [39] nie podano informacji dotyczącej zużycia GKS w trakcie maksymalnego okresu leczenia (tj. 3 tygodniowego przez 21 dni) w tym celu skalkulowano liczbę zużytych jednostek (gram) na podstawie maksymalnej powierzchni ciała, na jaką można zastosować lek mometazon oraz liczby jednostek opuszki palca zalecanych do leczenia zmian chorobowych.

Zgodnie z ChPL należy unikać stosowania produktu leczniczego *Momecutan*[®] długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie (na więcej niż

20% powierzchni ciała u osób dorosłych oraz mniej niż 10% powierzchni ciała u dzieci [14]).

Flutykazonu w postaci maści również nie należy stosować na duże powierzchnie ciała [11] (nie podano jednak informacji dotyczącej procentowego zajęcia powierzchni ciała).

W procesie leczenia niezmiernie istotne jest odpowiednie dawkowanie miejscowych preparatów sterydowych. Aby ułatwić odpowiednie dawkowanie posługujemy się tzw. jednostką opuszki palca (ang. *finger tip unit*, FTU). Jedna FTU jest to ilość maści, jaką wyciskamy z tubki zaczynając od czubka palca kończąc na linii pierwszego zgięcia. Zgodnie z zalecanymi standardami postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi glikokortykosteroidami jedna jednostka FTU odpowiada około 500 mg preparatu (0,5 g) i jest to ilość kremu/maści wyciśniętej przez końcówkę o średnicy 5 mm nakładanej od dystalnego fałdu skórniego do czubka palca wskazującego pacjenta [35]. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę jednostek FTU potrzebnych do leczenia poszczególnych okolic ciała [21, 35] wraz z procentową wartością powierzchni ciała odpowiednich jednostek [51].

Tabela 13 Liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia poszczególnych okolic ciała wraz z procentową wartością powierzchni ciała u dorosłych

Leczony obszar skóry	Liczba jednostek FTU	Źródła danych	Powierzchnia ciała	Źródła danych
Palce, dłonie i grzbiet rąk	1 FTU	Kaszuba 2009 [35], [21]	bd	[51]
Cała stopa	2 FTU		bd	
Twarz i szyja	2,5 FTU		4,5%	
Cała kończyna górna z ręką	4 FTU		9%	
Przednia powierzchnia klatki piersiowej i brzucha lub pleców i pośladków	7 FTU*		18%	
Cała kończyna dolna ze stopą	8 FTU		18%	

bd – brak danych; *jednakowa liczba jednostek FTU dla przedniej powierzchni klatki piersiowej i brzucha oraz dla pleców i pośladków

Tabela 14 Liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia poszczególnych okolic ciała wraz z procentową wartością powierzchni ciała u dzieci

Leczony obszar skóry	Liczba jednostek FTU	Źródła danych	Powierzchnia ciała	Źródła danych
Twarz i szyja	2 FTU	[21]	9%	[51]
Cała kończyna górna z ręką	2,5 FTU		9%	

Leczony obszar skóry	Liczba jednostek FTU	Źródła danych	Powierzchnia ciała	Źródła danych
Przednia powierzchnia klatki piersiowej i brzucha lub pleców i pośladków	3,5 FTU/ 5 FTU		18%	
Cała kończyna dolna ze stopą	4,5 FTU		13,5%	

bd – brak danych

Na podstawie powyższych danych skalkulowano średnią liczbę jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego. Zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku mometazon nie należy stosować na więcej niż 20% powierzchni ciała u osób dorosłych oraz na więcej niż 10% powierzchni ciała u dzieci [14]. Wartości skrajne liczby jednostek FTU natomiast zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 15 Kalkulacja średniej liczby g maści potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie

Parametr	Dorośli		Dzieci	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Średnia liczba FTU (u dorosłych na okolicę <20% powierzchni ciała, u dzieci <10%)	4,5 FTU (=średnia(1;2;2,5;4;7;7;8))	min: 1 FTU max: 8 FTU	2,25 FTU (=średnia(2;2,5))	min: 1 FTU max: 2,5 FTU
Liczba g na 1 FTU	1 FTU = 0,5 g		1 FTU = 0,5 g	
Liczba g maści na jedno podanie	2,25 g	min: 0,5 g max: 4 g	1,125 g	min: 0,5 g max: 1,25 g

Na podstawie powyższych danych skalkulowano średnią liczbę g maści stosowanej na jedno podanie w leczeniu miejscowym GKS: 2,25 g na jedno podanie u dorosłych oraz 1,125 g na jedno podanie u dzieci. Liczba zużytych g maści/kremu na jedno podanie będzie taka sama dla wszystkich GKS. Na podstawie badanie *De Villez 1998* [17] oraz charakterystyk uwzględnionych produktów leczniczych [13, 11, 12, 14] skalkulowano zużycie poszczególnych leków.

Tabela 16 Zużycie poszczególnych leków

Parametr	Liczba podań w ciągu dnia [11, 12, 13, 14, 17]	Dorośli		Dzieci	
		Liczba g maści/kremu na jedno dawkowanie	Liczba g na dzień	Liczba g maści/kremu na jedno dawkowanie	Liczba g na dzień
Mometazon w postaci maści	1	2,25	2,25	1,13	1,13

Parametr	Liczba podań w ciągu dnia (11, 12, 13, 14, 17)	Dorośli		Dzieci	
		Liczba g maści/kremlu na jedno dawkowanie	Liczba g na dzień	Liczba g maści/kremlu na jedno dawkowanie	Liczba g na dzień
Flutykazon w postaci maści	2	2,25	4,50	1,13	2,25
Bardzo silne GKS (klobetazon)	1,5 (=średnia(1;2))	2,25	3,38	1,13	1,69
Słabe GKS (hydrokortyzon)	2,5 (=średnia(2;3))	2,25	5,63	1,13	2,81

8. Modelowanie

8.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami skonstruowano model decyzyjny Markowa z rocznym horyzontem czasowym. Został on oparty na badaniu *De Villez 1998* [17], w którym populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej w ChPL oraz wniosku refundacyjnym (w badaniu *De Villez 1998* [17] brali udział pacjenci w wieku od 12-98 lat, ze stanami zapalnymi reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca; badanie *De Villez 1998* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną – randomizowana próba wieloośrodkowa przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Drugie badanie (*Pei 2001* [42]) przeprowadzone na populacji pediatrycznej z atopowym zapaleniem skóry charakteryzują się niższą wiarygodnością z uwagi na: małą liczebność próby (40 pacjentów), brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz dane pochodzące z jednego ośrodka badawczego. Ponadto w badaniu *Pei 2001* nie podano informacji dotyczącej średniego wieku pacjentów biorących udział w badaniu (zamieszczono jedynie informację dotyczącą zakresu wiekowego od 1-15 lat), a sposób przedstawienia wyników w tym badaniu uniemożliwił wykorzystanie ich w procesie modelowania. Pozostałe dane dotyczące efektywności klinicznej (nawroty choroby) pochodzą z publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu (szczegóły rozdział 8.3.1.2).

Model uwzględniał trzy stany zdrowia: „silny GKS”, „poprawa zmiany” oraz „bardzo silny GKS (KLO)”. W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść opisanymi w rozdziale 8.3.1.2 dotyczącym parametrów uwzględnionych w modelu.

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- mometazon w postaci maści stosowany raz dziennie,
- flutykazon w postaci maści stosowany dwa razy dziennie.

Populację docelową w modelu stanowili pacjenci powyżej 6 r.ż. z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagujący na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami. W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia miejscowego w analizowanej populacji

docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi.

Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez ekspertów medycznych (taki schemat postępowania jest wykorzystywany w polskich ośrodkach). Z uwagi na odmienne zużycie zasobów wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru populacji oraz perspektywy).

Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 tygodni (tj. 21 dni). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych (poprawę leczonej zmiany) oraz jest zgodny z maksymalnym okresem stosowania ocenianej interwencji [14, 17].

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia zdrowotne:

- „Silny GKS” – stan początkowy w modelu; pacjent, u którego zastosowano terapię mometazonem (MOM) lub flutykazonem (FLU) uzyskuje poprawę leczonej zmiany i kontynuuje przyjmowanie słabych GKS. W przypadku braku poprawy leczonej zmiany następuje zmiana terapii na bardzo silny GKS - klobetazol. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „poprawa zmiany” i „bardzo silny GKS (KLO)”.
- „Poprawa zmiany” – pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku poprawy leczonej zmiany za pomocą silnych GKS i kontynuują leczenie za pomocą słabych GKS lub występuje u nich nawrót choroby i powrót do leku dzięki, któremu uzyskano wcześniejszą poprawę leczonej zmiany tj. do mometazonu lub flutykazonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „silny GKS” w przypadku wystąpienia nawrotu i „poprawa zmiany”.
- „Bardzo silny GKS (KLO)” do tego stanu trafiają pacjenci, u których nie uzyskano poprawy zmiany leczonej mometazonem lub flutykazonem.

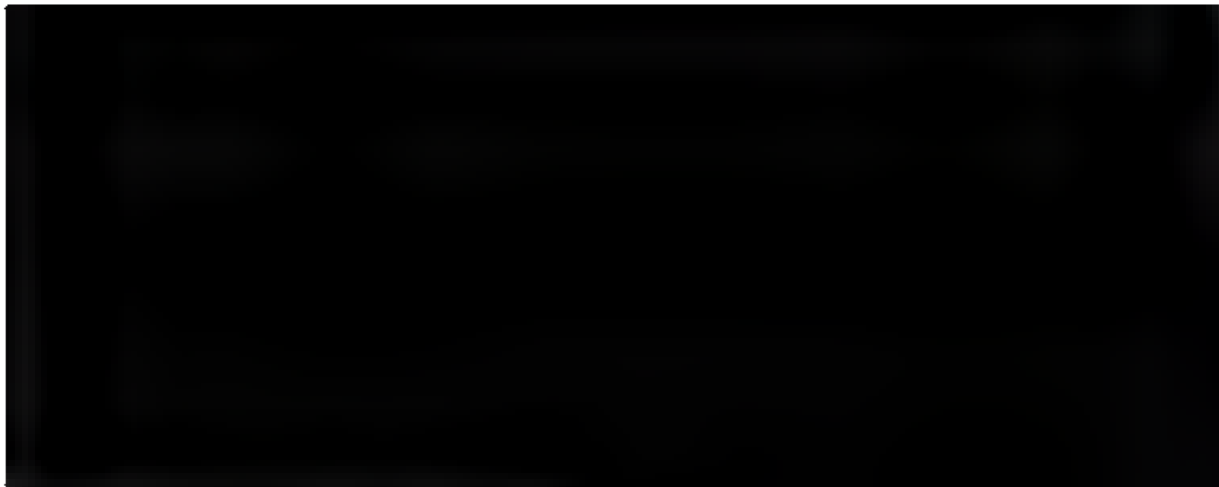


Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [46] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro* z możliwością wyboru populacji oraz perspektywy).

8.2. Założenia modelu

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

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model:

Założenia ogólne:

- Prosty model decyzyjny Markowa z rocznym horyzontem czasowym. Długość jednego cyklu Markowa w modelu ustalono na poziomie 3 tygodni (tj. 21 dni). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniu *De Villez 1998* [17] oceniającym efektywność kliniczną mometazonu w postaci maści stosowanego raz dziennie w porównaniu do flutykazonu w postaci maści stosowanego dwa razy dziennie.

- Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.

Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią pacjenci w wieku powyżej 6 r.ż. z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagujący na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.
- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem mometazonu w postaci maści raz dziennie lub do flutykazonu w postaci maści dwa razy dziennie.
- W przypadku braku poprawy leczonej zmiany na silny GKS (mometazon, flutykazon) następuje zmiana na silniejszy GKS – klobetazol [38].
- W przypadku wystąpienia nawrotu choroby będzie stosowany silny GKS, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą poprawę zmiany tj. mometazon lub flutykazon [38].
- Wg opinii ekspertów medycznych pacjenci w przypadku braku skuteczności terapii oraz wystąpienia nawrotu choroby zgłaszają się na wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [38].
- W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 76% (z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wśród 200 dermatologów wynika, że 24% pacjentów przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (*non-compliance*) [7], szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.3).

Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty mometazonu, koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS - hydrokortyzon, bardzo silne GKS – klobetazol) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych.
- Schemat postępowania w trakcie terapii miejscowej glikokortykosteroidami ustalony został na podstawie opinii ekspertów medycznych oraz badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [39].
- Na podstawie wytycznych klinicznych [35], charakterystyki uwzględnionych GKS [11, 12, 14] oraz opinii ekspertów medycznych przyjęto, że pacjenci kontynuują leczenie za pomocą słabszych GKS tj. hydrokortyzonu (sekwencja silny GKS → słaby GKS).

- Długość leczenia silnych GKS (mometazonu i flutykazonu) wynosząca 3 tygodnie została ustalona na podstawie badania *De Villez 1998* [17]. Okres ten jest zgodny z maksymalnym okresem leczenia mometazonem w ChPL [14]. Przyjęcie maksymalnego okresu leczenia będzie podejściem konserwatywnym.
- W przypadku pozostałych GKS (hydrokortyzon i klobetazol) średnią długość leczenia ustalono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [13, 12]. Z uwagi na brak informacji dotyczącej długości stosowania hydrokortyzonu, tak jak w przypadku pozostałych GKS założono stosowanie przez okres 3 tygodni.
- Koszty wizyty w poradni dermatologicznej doliczany jest w modelu w przypadku wystąpienia nawrotu choroby lub w przypadku braku poprawy leczonej zmiany.
- Z uwagi na brak informacji dotyczących zużycia leków w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [39], zużycie leków zostało skalkulowane w oparciu o maksymalną powierzchnię ciała, na jaką można stosować mometazon (20% powierzchni ciała u dorosłych oraz 10% powierzchni ciała u dzieci) oraz liczbę jednostek opuszki palca zalecanych do leczenia zmian chorobowych. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdziale 7.5.
- Liczba zużytych g maści/kremu na jedno podanie będzie taka sama dla wszystkich GKS.
- W analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków. W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

Założenia dotyczące efektów zdrowotnych:

- Prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej zmiany mometazonem i flutykazonem w badanej populacji w okresie 3 tygodni oszacowano na podstawie danych z wieloośrodkowego, randomizowanego badania *De Villez 1998* [17]. W badaniu *De Villez 1998* ogólną zmianę u pacjentów oceniano jako „dobrą”, „doskonałą” lub „czystą” i te wartości wykorzystane zostały do skalkulowania prawdopodobieństwa poprawy leczonej zmiany.
- Z uwagi na brak informacji w badaniu *De Villez 1998* [17] dotyczących wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, u których uzyskano wcześniejszą poprawę leczonej zmiany, prawdopodobieństwo tego zdarzenia ustalono w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.2).

-
- Użyteczności stanów zdrowia zależą od wystąpienia odpowiedzi na leczenie tj. poprawy leczonej zmiany, a nie od zastosowanej terapii.
 - Wartość użyteczności dla ocenianych stanów zdrowotnych w modelu zaczerpnięto z publikacji zidentyfikowanych na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania (szczegóły opisano w rozdziale 8.3.1.3).

8.3. Parametry i dane wejściowe modelu

8.3.1. Parametry efektywności klinicznej

8.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Zgodnie z ChPL leku *Momecutan*[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego [14].

W badaniu *De Villez 1998* [17] na podstawie, którego dokonano modelowania w ocenianej jednostce chorobowej, średnia wieku pacjentów biorących udział w próbie klinicznej wynosiła 48 lat. Przedział wiekowy natomiast obejmował pacjentów od 12 do 98 lat (czyli dotyczy zarówno populacji dorosłych jak i populacji pediatrycznej). W badaniu brali udział chorzy ze stanami zapalnymi i świądem skóry reagujący na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami z łuszczycą.

W badaniu *Pei 2001* [42] przeprowadzonym na populacji pediatrycznej ze stanami zapalnymi i świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami w atopowym zapaleniu skóry nie podano informacji dotyczącej średniego wieku pacjentów biorących udział w badaniu (zamieszczono jedynie informację dotyczącą zakresu wiekowego od 1-15 lat).

Założono, że wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla populacji osób dorosłych będzie wynosił 48 lat (przyjęto w oparciu o badanie *De Villez 1998* [17]), natomiast wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla dzieci – 12 lat (dolna granica przedziału wiekowego dla populacji uwzględnionej w głównym badaniu klinicznym *De Villez 1998* [17], na którym oparto modelowanie).

8.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Poprawa leczonej zmiany

Na podstawie randomizowanego badania (badanie IIA wg wytycznych AOTMiT [3]) *De Villez 1998* [17] skalkulowano prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej zmiany w okresie 3 tygodni.

Tabela 17 Kalkulacja prawdopodobieństw uzyskania poprawy leczonej zmiany w modelu

Parametr	Mometazon		Flutykazon		Źródła danych
	n/N	p	n/N	p	
Poprawa zmiany leczonej	100/128	0,7813	45/129	0,3488	De Villez 1998 [17]
Brak poprawy zmiany	28/128	0,2188 (=1-0,7813)	84/129	0,6512 (=1-0,3488)	kalkulacja

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

Sposób przedstawienia wyników w badaniu *Pei 2001* [42] przeprowadzonym na populacji pediatrycznej uniemożliwił wykorzystanie ich w procesie modelowania. Z tego względu zarówno dla populacji pediatrycznej jak i osób dorosłych wykorzystano dane dotyczące prawdopodobieństwa poprawy leczonej zmiany z badania *De Villez 1998* [17].

Nawrót zmiany

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

W celu uniknięcia nawrotu zmiany (tj. ponownego wystąpienia objawów choroby po okresie poprawy) przy próbie odstawienia GKS zaleca się stopniowe odstawianie preparatów, stosując leki o coraz mniejszej sile działania oraz naprzemienną aplikację emolientów [35].

Celem oszacowania częstości wystąpienia nawrotu zmiany po zastosowanym leczeniu miejscowymi glikokortykosteroidami w pierwszej kolejności wykorzystano wyszukiwanie przeprowadzone w ramach analizy efektywności klinicznej. Następnie przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie poszukiwanego parametru w bazie *Medline* przez *PubMed* dla technologii alternatywnej (tj. flutykazonu). Strategię wyszukiwania przeprowadzoną do dn. 11.02.2016 r. zamieszczono w rozdziale 15.3 (Tabela 41). Przeszukano również analizy ekonomiczne oraz materiały poglądowe i wtórne dotyczące analizowanego obszaru terapeutycznego zidentyfikowane w ramach analizy problemu decyzyjnego.

W procesie wyszukiwania dla flutykazonu zidentyfikowano łącznie 84 abstrakty, wśród których 7 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów.

Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia nawrotów po zastosowanym leczeniu mometazonem lub flutykazonem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Częstość wystąpienia nawrotów po zastosowanym leczeniu miejscowymi GKS w postaci maści (MOM, FLU) w długim okresie czasu (do 52 tyg.)

Badanie	Populacja	Interwencja [^]	Nawrót choroby; %	Źródła danych	
Mometazon (MOM)					
Virgili 2013a	Dorośli pacjenci (kobiety) z liszajem twardzinyowym sromu, którzy najpierw otrzymywali MOM _{qd} przez 12 tyg. i uzyskali odpowiedź całkowitą lub prawie całkowitą, po czym zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (do 52 tyg.).	MOM _{tw}	0%	40%	(56)
		Wit. E _{qd}	56%		
		EMO _{qd}	62%		
Virgili 2013	Dorośli pacjenci (kobiety) z liszajem twardzinyowym sromu, którzy najpierw otrzymywali MOM _{qd} przez 12 tyg. i uzyskali remisję, po czym zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (do 52 tyg.).	Wit. E _{qd}	PP: 55,6%	PP: 52,63%	(55)
		EMO _{qd}	PP: 50,0%		
Veien 1999	Pacjenci powyżej 17 r.ż. z przewlekłym wypryskiem rąk trwającym dłużej niż 6 miesięcy, którzy otrzymywali MOM _{qd} (krem) przez 9 tyg., po czym zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (do 36 tyg.).	MOM _{stt}	17%*	41%*	(54)
		MOM _{ss}	32%*		
		EMO	74%*		
Tiplica 2009	Pacjenci powyżej 18 r.ż. z łuszczycą plackowatą stopnia umiarkowanego do ciężkiego otrzymujący leczenie MOM przez 7-21 dni wraz z kwasem salicylowym.	MOM _{bid}	14,08%	(50)	
Corazza 2015	Dorośli pacjenci (kobiety) z liszajem twardzinyowym sromu, którzy najpierw otrzymywali MOM _{qd} lub KLO _{bid} przez 12 tyg. i uzyskali odpowiedź na leczenie, po czym zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (do 52 tyg.).	MOM _{tw}	4,17%	6,25%	(16)
		KLO _{tw}	8,33%		
Metaanaliza proporcji dla nawrotów (zakres: min. – max.)			30,8% (6,25%; 52,63%)		
Flutykazon (FLU)					
Glazenburg 2008	Dzieci w wieku od 4 do 10 lat z atopowym zapaleniem skóry stopnia umiarkowanego do ciężkiego, którzy najpierw otrzymywali FLU _{bid} przez 4 tyg., po czym zostali włączeni do 16 tyg. fazy leczenia podtrzymującego.	FLU _{tw} +EMO _{bid}	44%	62,5%	(24)
		PL _{tw} +EMO _{bid}	81%		
Berth-Jonès 2003	Pacjenci w wieku od 12 do 65 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali FLU (QD lub BID) przez 4 tyg. i uzyskali remisję, po czym zostali włączeni do 16 tyg. fazy leczenia podtrzymującego.	FLU _{tw} +EMO _{qd}	40%	48%	(6)
		FLU _{tw} +EMO _{qd}	56%		
Van der Meer 1999	Pacjenci w wieku od 15 do 50 r.ż. z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymywali FLU przez 4 tyg. i uzyskali remisję, po czym zostali włączeni do 16 tyg. fazy leczenia podtrzymującego.	FLU _{tw}	39%	53,5%	(53)
		PL _{tw}	68%		

Badanie	Populacja	Interwencja [^]	Nawrót choroby; %	Źródła danych
Metaanaliza proporcji dla nawrotów (zakres: min. – max.)			54,6% (48%; 62,5%)	
Analizy ekonomiczne, przeglądy systematyczne oraz prace poglądowe				
<i>Ellis 2003</i>	Założenie autorów analizy ekonomicznej na podstawie badania <i>Van der Meer 1999</i> .		50%	[18]
<i>Abramovits 2005</i>	Założenie autorów analizy ekonomicznej dotyczącej leczenia atopowego zapalenia skóry.		50%	[1]
<i>Garside 2005</i>	Założenie autorów raportu HTA na podstawie analizy ekonomicznej <i>Ellis 2003</i> .		50%	[23]
<i>Szczeklik 2012</i>	Przebiegu atopowego zapalenia skóry nie można przewidzieć, u >50% chorych wyprysk może nawrócić.		50%	[32]
Metaanaliza proporcji dla nawrotów (zakres: min. – max.)			50,0% (50%; 50%)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]Interwencja zastosowana podczas tzw. leczenia podtrzymującego (po wcześniejszym leczeniu właściwym odpowiednio mometazonem lub flutykazonem); TW - dwa razy w tygodniu (ang. *twice weekly*); QD - raz dziennie (ang. *once daily*); BID - dwa razy dziennie (*twice daily*); MOM - furonlanu mometazonu (ang. *mometasone furoate*); FLU - propionian flutykazonu; EMO - emolient; STT - lek stosowany w niedzielę (ang. *Sunday*), wtorek (ang. *Tuesday*) oraz czwartek (ang. *Thursday*); SS - lek stosowany w sobotę i niedzielę; PP - *per protocol*

Na podstawie odnalezionych danych możemy stwierdzić, że częstość wystąpienia nawrotów leczonej zmiany w długim okresie obserwacji (około roku) jest przede wszystkim uzależniona od zastosowanego schematu podczas leczenia podtrzymującego. Po zastosowanym okresie leczenia właściwego, pacjenci wychodzą z terapii i otrzymują tzw. leczenie podtrzymujące. Częstość nawrotów była wyższa u pacjentów otrzymujących emolienty w porównaniu do osób otrzymujących lek aktywny (tj. flutykazon, mometazon). Dodatkowo, im częściej pacjenci otrzymywali GKS, tym odsetki nawrotów były mniejsze. Z drugiej strony, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku częstszego lub dłuższego stosowania GKS będzie większe. A tym samym, w rzeczywistej praktyce klinicznej, lekarz indywidualnie do każdego pacjenta musi dobrać właściwe leczenie podtrzymujące, mające na celu zbilansowanie korzyści (brak nawrotów zmiany) do ryzyka (działań niepożądanych).

Metaanaliza proporcji włączonych badań wykazała, że częstość wystąpienia nawrotów leczonej zmiany (bez względu na rodzaj zastosowanego leczenia podtrzymującego oraz choroby podstawowej) wynosi 30,8% dla mometazonu oraz 54,6% dla flutykazonu. Z kolei autorzy wszystkich zidentyfikowanych analiz ekonomicznych przyjmują częstość nawrotów na poziomie 50%.

Mając powyższe na uwadze, najbardziej wiarygodną, konserwatywną oraz optymalną strategią będzie przyjęcie częstości nawrotu leczonej zmiany zarówno dla MOM, jak i FLU na poziomie 50%.

Tabela 19 Roczne prawdopodobieństwo uzyskania nawrotu leczonej zmiany

Parametr	Mometazon		Flutykazon		Źródła danych
	%	p	%	p	
Nawrót leczonej zmiany	50%	0,5	50%	0,5	metaanaliza proporcji [1, 18, 23, 32]
Brak nawrotu leczonej zmiany	50%	0,5 (=1-0,5)	50%	0,5 (=1-0,5)	kalkulacja własna

% – częstość wystąpienia danego zdarzenia; p – prawdopodobieństwa

W modelu roczne prawdopodobieństwo nawrotu leczonej zmiany przeliczone zostało na cykl (3 tygodnie) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p = 1 - (1 - p_{\text{nawrót zmiany/rok}})^{\frac{\text{długość cyklu}}{52}}$$

Na podstawie przeprowadzonych kalkulacji prawdopodobieństwo nawrotu leczonej zmiany na cykl w modelu wynosi 0,039.

8.3.1.3. Wskaźnik compliance

W analizie podstawowej uwzględniono wskaźnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) na poziomie 76% [7]. Powyższe założenie zostało przyjęte na podstawie danych zidentyfikowanych w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego w bazie *Medline* przez *PubMed* do dn. 11.02.2016 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 15.3.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 50 abstraktów, wśród których 6 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej wartości liczbowej poszukiwanego parametru (wskaźnika *compliance*) dla porównywanych interwencji. W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej również nie oceniano powyższego parametru. Dane przedstawione w odnalezionych badaniach klinicznych dla mometazonu wskazują jedynie, że stopień dyscypliny terapeutycznej po leczeniu ocenianą interwencją jest bardzo dobry [9, 10].

Należy jednak podkreślić, że niemal 73% pacjentów odczuwa niepokój przed stosowaniem miejscowej glikokortykosteroidoterapii. Najczęstsze obawy

dotyczą ścieńczenia skóry (wyraża je 34,5% chorych) oraz zaburzenia wzrastania i prawidłowego rozwoju, jako wyniku układowego działania GKS (9,5%) [35, 7].

Z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wśród 200 dermatologów wynika, że z powodu wskazanych powyżej obaw, 24% pacjentów przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (*non-compliance*). A zatem, do zaleceń lekarskich w pełni stosuje się 76% badanych [7].

Dane poglądowe wskazują ponadto, że za paniczny lęk pacjentów przed stosowaniem sterydów (tzw. „fobię sterydową”) odpowiada najczęściej brak właściwej komunikacji pomiędzy pacjentem, a jego lekarzem prowadzącym, co prowadzi i wielokrotnie prowadzi do niezrozumienia przez chorego specyfiki działania sterydów i zasad ich stosowania.

Leki nowej generacji, do których należy oceniana interwencja ze względu na przedłużony czas działania, stosuje się na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę, wpływając tym samym na wzrost wskaźnika *compliance* [26, 27] określanego w przypadku MOM, jako bardzo dobry [9, 10]. Badania kliniczne porównujące skuteczność jedno- i dwukrotnej aplikacji sterydów wykazały, że częstsze używanie preparatów zwiększa jedynie liczbę działań niepożądanych, nie ma natomiast wpływu na skuteczność leczenia [35, 26, 27].

Mając powyższe na uwadze, jak również ograniczoną liczbę danych liczbowych w zakresie poszukiwanego parametru, przyjęto stałą wartość wskaźnika *compliance* wynoszącą 76% zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w ramieniu komparatora dla wszystkich GKS. Autorzy analizy mają świadomość, że w grupie MOM powyższa wartość może być nieznacznie wyższa niż w grupie FLU, z uwagi jednak na brak precyzyjnych danych liczbowych dotyczących porównywanych interwencji, uznano powyższe założenie za podejście najbardziej wiarygodne oraz konserwatywne.

8.3.1.4. Użyteczności

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

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5] (wyszukiwanie zakończono dnia 16.02.2016 r.). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności dla wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe GKS, w chorobach takich jak: łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne dla rozważanych stanów w modelu (tj. poprawa leczonej zmiany oraz brak poprawy leczonej zmiany). W przypadku nie odnalezienia użyteczności dla poprawy lub braku poprawy leczonej zmiany poszukiwano użyteczności dla stanów zapalnych skóry łagodnego i umiarkowanego stopnia zaawansowania.

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE oraz zgodną z wytycznymi AOTMiT [3]. Ponadto dążono do zaczerpnięcia użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru [3].

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd badań zawierających użyteczności w populacji dzieci i dorosłych dla rozważanych stanów w modelu.

Tabela 20 Przegląd badań zawierający użyteczności w populacji dzieci i dorosłych dla rozważanych stanów w modelu

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość	Źródła danych	
Populacja dorosłych				
Atopowe zapalenie skóry	Łagodnego stopnia	EQ-5D	0,848	Poole 2009 [45]
	Umiarkowanego stopnia	EQ-5D	0,796	Poole 2009 [45]
		EQ-5D	0,770	Poole 2010 [44]
		Przekonwertowanie z VAS	0,5843	Hjelmgren 2007 [29]
		b.d.	0,807	Healy 2011 [28]
	Stan stabilny (<i>virtually cleared, controlled</i>)	Przekonwertowanie z VAS	0,7960	Hjelmgren 2007 [29]
		b.d.	0,867	Healy 2011 [28]
Wyprysk	Łagodnego stopnia	EQ-5D	0,691	Garside 2005 [23]
		MERG [*]	0,76	Garside 2005 [23]
		Panel (<i>The PentAG Value of Health Panel</i>)	0,985 [*]	Garside 2005 [23] Pitt 2006 [43]
	Umiarkowanego stopnia	EQ-5D	0,689	Garside 2005 [23]
		MERG [*]	0,71	Garside 2005 [23]

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość	Źródła danych
	Panel (<i>The PentAG Value of Health Panel</i>)	0,875*	Garside 2005 [23] Pitt 2006 [43]
Łuszczyca	Umiarkowanego stopnia*	EQ-5D	0,80 Bottomley 2007 [8] Sawyer 2013 [47]
		EQ-5D	0,78 Moller 2015** [37]
	Odpowiedź na leczenie	EQ-5D	0,89 Bottomley 2007 [8] Sawyer 2013 [47]
Populacja dzieci			
Wyprysk	Łagodnego stopnia	SG	0,8625 Garside 2005 [23] Pitt 2006 [43] Stevens 2005 [49]
	Umiarkowanego stopnia	SG	0,69 Garside 2005 [23] Pitt 2006 [43] Stevens 2005 [49]
Atopowe zapalenie skóry	Łagodnego stopnia	Przekonwertowanie z VAS	0,95 Ellis 2006 [19]
		Przekonwertowanie z VAS	0,9970* Friedman 2004 [22] Garside 2005 [23]
	Umiarkowanego stopnia	Przekonwertowanie z VAS	0,88 Ellis 2006 [19]
		Przekonwertowanie z VAS	0,9571* Friedman 2004 [22] Garside 2005 [23]
		b.d.	0,69 Healy 2011 [28]
Stan stabilny (<i>controlled</i>)	b.d.	0,98 Healy 2011 [28]	

*stan wyjściowy, przed leczeniem miejscowym lub w przypadku nawrotu; **systematyczny przegląd użyteczności; wybrano jedynie wartość z badania Weiss 2006, gdzie aktywnym leczeniem był GKS stosowany miejscowo; *Dane wykorzystane w modelu analizy Garside 2005 [23] oraz Pitt 2006 [43]; *przedstawiono jedynie wartości użyteczności (wartości VAS przedstawione w Friedman 2004 zostały pominięte), konwertowania z VAS dokonali autorzy analizy Garside 2005 (dane te jednak nie wykorzystano w ich modelu); b.d. – brak danych

W analizie przyjęto, że łagodny stopień zaawansowania wszelkich stanów zapalnych skóry odpowiada w modelu za stan: poprawa leczonej zmiany, z kolei umiarkowany stopień zaawansowania za stan: brak poprawy leczonej zmiany. Powyższe założenie podyktowane jest spójnością charakterystyki populacji, dla której wyznaczono użyteczność z charakterystyką populacji docelowej niniejszej analizy.

Systematyczne wyszukiwanie doprowadziło do zidentyfikowania wartości użyteczności stanu zdrowia zarówno dla populacji osób dorosłych, jak i populacji dzieci w takich stanach zapalnych skóry jak: atopowe zapalenie skóry, wyprysk oraz łuszczyca. Należy podkreślić, iż według ankietowanych ekspertów medycznych oraz wytycznych EMA [20] stany zapalne skóry

w przebiegu powyższych chorób są najbardziej reprezentatywne w odniesieniu do wnioskowanej populacji docelowej.

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje (*Bottomley 2007* [62], *Sawyer 2013* [63], *Moller 2015* [58]) analizujące leczenie zmian stanów zapalnych skóry pacjentów dorosłych z łuszczycą, w której podano użyteczności stanów zdrowia. W zakresie zidentyfikowanych danych nie odnaleziono wartości użyteczności dla łagodnego stopnia zaawansowania, a jedynie dla stopnia umiarkowanego, uniemożliwiając tym samym przyjęcie tych wartości w modelu. Należy jednak podkreślić, że wartość użyteczności braku poprawy leczonej zmiany (stopień umiarkowany) mierzonej metodą EQ-5D wynosi ok. 0,80.

Natomiast w przypadku populacji dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry zidentyfikowano 4 publikacje (*Poole 2009* [60], *Poole 2010* [61], *Hjelmgren 2007* [57], *Healy 2011* [56]), w których przedstawiono użyteczności dla rozważanych stanów w modelu tj. poprawy leczonej zmiany (łagodny stan zaawansowania), braku poprawy leczonej zmiany (umiarkowany stan zaawansowania). Weryfikacja wykorzystanych użyteczności w analizach *Hjelmgren 2007* [57], *Healy 2011* [56] wykazała, że przedstawione wartości użyteczności nie odpowiadają dokładnie charakterystyce stanów zdrowotnych analizy ekonomicznej. Ponadto nie przedstawiono metody pomiaru użyteczności (*Healy 2011*) lub wartości mierzone (przekonwertowane) były za pomocą VAS (ang. *visual analogue scale*), a nie metody EQ-5D. Z tego względu nie zostały one wykorzystane w niniejszym opracowaniu. Z pozostałych dwóch analiz (*Poole 2009* [60], *Poole 2010* [61]), jedynie w pierwszej (*Pole 2009*) przedstawiono wartości użyteczności dla obu poszukiwanych stanów zdrowotnych (w analizie *Pole 2010* nie ma stanu dotyczącego poprawy leczonej zmiany). Wybór przedstawionej wartości użyteczności podyktowany był zarówno spójnością charakterystyki populacji, dla której wyznaczono użyteczność z charakterystyką populacji docelowej niniejszej analizy, jak również zastosowaną do jej wyznaczenia metodą (znany i powszechnie stosowany kwestionariusz EQ-5D). Należy podkreślić, iż wyznaczona wartość użyteczności dla braku poprawy leczonej zmiany (stopień umiarkowany) wynosząca 0,796, jest zbliżna z wartością użyteczności przedstawioną w analizach dotyczących łuszczycy (0,80).

Z kolei wartości użyteczności przedstawione w analizie ekonomicznej *Garside 2005* [23] są różne w zależności od zastosowanej metody pomiaru (od 0,691 do 0,985 dla stanu: poprawa leczonej zmiany). Autorzy analizy *Garside 2005* oraz *Pitt 2006* [43] za najbardziej wiarygodną metodę uznali wartości wyznaczone na podstawie *The Utility Panel (The PentAG Value of Health Panel)*. Uzyskane wartości użyteczności wynoszą 0,985 dla poprawy

leczonej zmiany (łagodny stopień AE) oraz 0,875 dla braku poprawy leczonej zmiany (umiarkowany stopień AE).

Powyższe wartości nie mogą zostać wykorzystane w niniejszej analizie, ponieważ nie odpowiadają rzeczywistej populacji polskiej (tzn. są wartościami wyższymi od wartości użyteczności osoby zdrowej). Powyższy wniosek sformułowano na podstawie polskiego badania ewaluacyjnego *Golicki 2010* [25], gdzie wyznaczono pierwsze polskie normy populacyjne dotyczące oceny stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji polskiej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D. W trakcie polskiego badania ewaluacyjnego *Golicki 2010* [25] przeprowadzono wywiady z pełnoletnimi gośćmi pacjentów szpitalnych w 8 ośrodkach medycznych w Warszawie, Skierniewicach i Puławach. Wyboru próby dokonano metodą warstwowego doboru losowego. Respondenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariusza EQ-5D oraz udzielenie informacji dotyczących: wieku, płci, stanu cywilnego, wykształcenia, zatrudnienia, dochodu, warunków mieszkaniowych, wywiadu medycznego oraz uzależnienia od nikotyny. Wywiady przeprowadzono między lutym a majem 2008. Wartość użyteczności przedstawiona w badaniu *Golicki 2010* wyznaczona metodą EQ-5D dla osoby zdrowej w przedziale wiekowym odpowiadającym populacji uwzględnionej w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej wynosi 0,900.

A zatem, błędne byłoby uwzględnienie wartości użyteczności dla rozważanych stanów w modelu (poprawa leczonej zmiany, brak poprawy leczonej zmiany) wyższych od ww. wartości 0,900.

W przypadku populacji pediatrycznej zidentyfikowano użyteczności dla takich stanów zapalnych skóry jak: atopowe zapalenie skóry oraz wyprysk (brak danych dla łuszczycy). Na podstawie zidentyfikowanych publikacji (*Garside 2005* [23], *Pitt 2006* [43], *Stevens 2005* [49], *Ellis 2006* [55], *Friedman 2004* [65], *Healy 2011* [56]) za najbardziej wiarygodne oraz odpowiadające analizowanej populacji uznano wartości użyteczności wynoszące 0,8625 dla poprawy leczonej zmiany oraz 0,69 dla braku poprawy leczonej zmiany wyznaczone na podstawie badania preferencyjnego *Stevens 2005*. Zestaw powyższych użyteczności zidentyfikowano również w modelach innych analiz ekonomicznych (*Garside 2005* [23], *Pitt 2006* [43]). Przytoczone użyteczności mierzone były metodą loterii (ang. *standard gamble*, SG). Nie odnaleziono użyteczności stanów zdrowia rozpatrywanych stanów mierzonych metodą EQ-5D. Wartości z badania *Stevens 2005* są jedynymi dostępnymi danymi dotyczącymi użyteczności przeprowadzonymi na reprezentatywnej próbie dla populacji dziecięcej z wypryskiem. Zdaniem autorów analiz ekonomicznych *Pitt 2006* oraz *Garside 2005* są to najlepsze wartości użyteczności dla populacji pediatrycznej ze stanami zapalnymi i świądem skóry (AD/AE).

Wartości użyteczności odnalezione w innych analizach zostały uznane za mniej wiarygodne, ponieważ albo nie przedstawiono metody pomiaru użyteczności (Healy 2011), albo wartości mierzone (przekonwertowane) były za pomocą VAS (ang. *visual analogue scale*), a nie metody EQ-5D oraz są zbyt wysokie względem wartości użyteczności osoby zdrowej tj. nie odpowiadają populacji polskiej (Ellis 2006 [55], Friedman 2004 [65]).

Podsumowując, w analizie podstawowej dla populacji dorosłych wykorzystano zestaw użyteczności wyznaczony za pomocą najbardziej pożądaną metody EQ-5D przedstawiony w analizie ekonomicznej Poole 2009 [45]. Natomiast wartości użyteczności mierzone za pomocą metody loterii (ang. *standard gamble*) zostały wykorzystane dla populacji pediatrycznej (Garside 2005 [23], Pitt 2006 [43], Stevens 2005 [49]).

Wybór przedstawionych wartości użyteczności podyktowany był zarówno spójnością charakterystyki populacji, dla której wyznaczono użyteczność z charakterystyką populacji docelowej niniejszej analizy, zastosowaną metodą wyznaczenia (znany i powszechnie stosowany kwestionariusz EQ-5D lub SG) oraz zgodnością z populacją polską.

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

Tabela 21 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan zdrowia		Analiza podstawowa (AP)	Analiza wrażliwości (AW)	Źródła danych AP/AW
Dorośli	Poprawa leczonej zmiany	0,848	0,691 0,76	Poole 2009 [45] Garside 2005 [23]
	Brak poprawy leczonej zmiany	0,796	0,689 0,71	
Dzieci i młodzież	Poprawa leczonej zmiany	0,8625	0,95	Garside 2005 [23] Pitt 2006 [43] Stevens 2005 [49] Ellis 2006 [55]
	Brak poprawy leczonej zmiany	0,69	0,88	

8.3.2. Parametry kosztowe

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

8.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami przedstawiono poniżej. Osobno zestawiono zużycie zasobów dla populacji osób dorosłych oraz dzieci. Horyzont czasowy w modelu wynosi 1 rok. Długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 3 tygodni (21 dni).

Tabela 22 Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Mometazon	Flutykazon	Źródła danych/szczegóły
Efektywność kliniczna			
Poprawa leczonej zmiany	100/128 ~ 0,78	45/129 ~ 0,35	De Vries 1998 [17]/ rozdział 8.3.1.2
Brak poprawy leczonej zmiany	28/128 ~ 0,22	84/129 ~ 0,65	kalkulacja własna/ rozdział 8.3.1.2
Nawrót choroby	0,50/rok	0,50/rok	metaanaliza proporcji [1, 18, 23, 32]/ rozdział 8.3.1.2
Użyteczność dla dorosłych	poprawa leczonej zmiany: 0,848 brak poprawy leczonej zmiany: 0,796		Garside 2005 [23] Pitt 2006 [43] Stevens 2005 [49]/ Tabela 21
Użyteczność dla dzieci	poprawa leczonej zmiany: 0,8625 brak poprawy leczonej zmiany: 0,69		Poola 2009 [45]/ Tabela 21
Koszty jednostkowe			
Koszt silnych GKS (PLN/g)	persp. NFZ	[redacted] 0,22 (=3,37 PLN/15 g)	[40, 41, 52]/ Tabela 5, Tabela 7
	persp. wspólna	[redacted] 0,74 (=11,14 PLN/15 g)	[40, 41, 52]/ Tabela 5, Tabela 7
Koszt słabych GKS (hydrokortyzonu)	persp. NFZ	0,15 (=2,22 PLN/15 g)	[41]/ Tabela 9
	persp. wspólna	0,15 (=4,45 PLN/15 g)	[41]/ Tabela 9
Koszt bardzo silnych GKS (klobetazolu)	persp. NFZ	0,22 (=5,61 PLN/25 g)	[41]/ Tabela 11
	persp. wspólna	0,47 (=11,86 PLN/25 g)	[41]/ Tabela 11
Koszty wizyty ambulatoryjnej dla obydwu perspektyw*	31,5 (=3,5 pkt. x 9,00)		[33, 57, 58, 59]/ Tabela 12
Wskaźnik compliance	0,76		[7], rozdział 8.3.1.3
Dyskontowanie			
	Efekt	brak	[3, 46]/ rozdział 5.5
	Koszty	brak	[3, 46]/ rozdział 5.5

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

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

Tabela 23 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych g na cykl leczenia

Parametr	Wielkość opakowania [g]	Liczba g na dzień [g]	Średnia długość leczenia [dni]	Liczba g na cykl leczenia [g]	Liczba zużytych opakowań na cykl leczenia – wartość wykorzystana w analizie wrażliwości
Populacja osób dorosłych					
Mometazon w postaci maści	50	2,3	21	47	1
Flutykazon w postaci maści	15	4,5	21	95	7
Bardzo silne GKS (klobetazol w postaci maści)	25	3,4	21	71	3
Słabe GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	15	5,6	21	118	8
Populacja dzieci i młodzieży					
Mometazon w postaci maści	50	1,1	21	24	1
Flutykazon w postaci maści	15	2,3	21	47	4
Bardzo silne GKS (klobetazol w postaci maści)	25	1,7	21	35	2
Słabe GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	15	2,8	21	59	4

Tabela 24 Liczba wizyt ambulatoryjnych

Parametr	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Pacjent z brakiem poprawy leczonej zmiany (bardzo silny GKS)	1
Pacjent, u którego wystąpił nawrót choroby (silny GKS)	1

8.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 11). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która oceniałaby mometazon w postaci maści w analizowanej populacji docelowej.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność mometazonu w postaci maści w analizowanej populacji oraz roczny horyzont czasowy analizy.

9. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

9.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania mometazonu w postaci maści oraz flutykazonu w postaci maści w analizowanym wskazaniu. Wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci oraz dorosłych (przygotowano jeden model w programie *TreeAge* z możliwością wyboru populacji oraz perspektywy).

Tabela 25 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny		Mometazon (MOM)	Flutykazon (FLU)
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	Dorośli	0,82	0,79
	Dzieci i młodzież	0,79	0,72

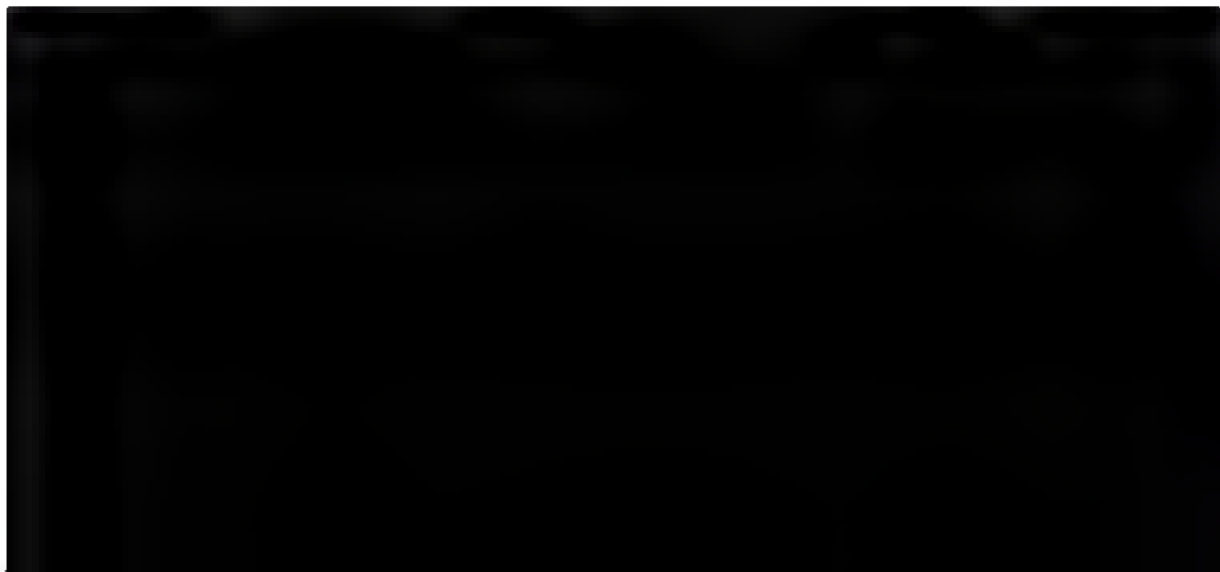
Tabela 26 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji osób dorosłych

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Mometazon	Flutykazon	Mometazon	Flutykazon
Koszty silnych GKS	█	19,03	█	62,92
Koszty słabych GKS	4,37	0,79	8,77	1,58
Koszty bardzo silnych GKS	1,11	1,34	2,36	2,84
Koszty wizyt ambulatoryjnych	17,00	9,15	17,00	9,15
Koszty łącznie	█	30,32	█	76,49

Tabela 27 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Mometazon	Flutykazon	Mometazon	Flutykazon
Koszty silnych GKS	■	9,52	■	31,46
Koszty słabych GKS	2,19	0,39	4,38	0,79
Koszty bardzo silnych GKS	0,56	0,67	1,18	1,42
Koszty wizyt ambulatoryjnych	17,00	9,15	17,00	9,15
Koszty łącznie	■	19,73	■	42,82

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dorosłych



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji dzieci i młodzieży

9.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

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

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu mometazonu (MOM) w postaci maści zamiast flutykazonu (FLU) w postaci maści obliczono według następującej formuły:

$$\text{ICUR} = \frac{\text{Koszt}_{\text{MOM}} - \text{Koszt}_{\text{FLU}}}{\text{Efekt}_{\text{MOM}} - \text{Efekt}_{\text{FLU}}}$$

Wyniki przedstawiono osobno dla populacji osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z uwagi na odmienne zużycie zasobów w tych populacjach.

9.2.1. Populacja osób dorosłych

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g dla populacji osób dorosłych.

Tabela 28 Wyniki analizy podstawowej – populacja osób dorosłych

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Mometazon	Flutykazon	Mometazon	Flutykazon
Koszty całkowite [PLN]	██████████	30,32	██████████	76,49
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt (QALY)	0,82	0,79	0,82	0,79
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02		0,02	
Współczynnik koszty/żyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	38,14	██████████	96,23
Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto mometazonu*, przy której ICUR = 125 955 PLN	██████████		██████████	

* cena zbytu netto za opakowanie *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g; ██████████

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania mometazonu w postaci maści oraz flutykazonu w postaci maści w populacji osób dorosłych uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,82 i 0,79 QALY (różnica MOM versus FLU wynosi 0,02 QALY).

Całkowite koszty leczenia mometazonem wynoszą odpowiednio ██████████ od kosztów leczenia flutykazonem z perspektywy NFZ/wspólnej (30,32 PLN/ 76,49 PLN).

Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych ze stanami zapalnymi oraz świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS pokazują, że mometazon w postaci maści ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████

9.2.2. Populacja dzieci i młodzieży

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g dla populacji dzieci i młodzieży.

Tabela 29 Wyniki analizy podstawowej – populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Mometazon	Flutykazon	Mometazon	Flutykazon
Koszty całkowite [PLN]	██████████	19,73	██████████	42,82
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt [QALY]	0,79	0,72	0,79	0,72
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	0,07	██████████	0,07
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	27,27	██████████	59,18
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto mometazonu*, przy której ICUR = 125 955 PLN	██████████	██████████	██████████	██████████

* cena zbytu netto za opakowanie *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g; ██████████

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania mometazonu w postaci maści oraz flutykazonu w postaci maści w populacji dzieci i młodzieży uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,79 i 0,72 QALY (różnica MOM versus FLU wynosi 0,07 QALY).

Całkowite koszty leczenia mometazonem wynoszą odpowiednio ██████████ od kosztów leczenia flutykazonem z perspektywy NFZ/wspólnej (19,73 PLN/ 42,82 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży ze stanami zapalnymi oraz świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS pokazują, że mometazon w postaci maści ██████████

[REDACTED]

10. Analiza wrażliwości

10.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową

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

10.1.1. Założenia

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

- zużycie pełnych opakowań uwzględnionych glikokortykosteroidów wraz z niewykorzystaną częścią produktów (szczegóły Tabela 23);
- minimalna i maksymalna liczba jednostek FTU (szczegóły Tabela 15) potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie;
- nie uwzględnienie kosztów bardzo silnych GKS w przypadku braku poprawy na leczenie mometazonem lub flutykazonem w populacji dzieci i młodzieży (zgodnie z ChPL nie zaleca się stosowania u dzieci poniżej 12 roku życia [12]);
- uwzględnienie kosztów takrolimusu (*Protopic*[®], maść, 0,03%) w przypadku braku poprawy na leczenie mometazonem lub flutykazonem w populacji dzieci i młodzieży [38] (lek nierefundowany, koszty zaczerpnięto z Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [30], zgodnie z ChPL leczenie tym produktem należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni [15]);
- współczynnik *compliance* na poziomie 100% dla mometazonu;
- finansowanie mometazonu w ramach odrębnej grupy limitowej przy założeniu, że preparat *Momecutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g stanowi podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej (cena detaliczna mometazonu równa wysokości limitu finansowania);
- stosowanie flutykazonu raz dziennie zgodnie z minimalnym dawkowaniem z ChPL [11];
- odsetek nawrotów osobno dla mometazonu i flutykazonu na podstawie metaanalizy proporcji włączonych badań (szczegóły Tabela 18);

- zestaw użyteczności na podstawie analizy *Garside 2005* [23] mierzony za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla populacji osób dorosłych;
- zestaw użyteczności na podstawie analizy *Garside 2005* [23] mierzony za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla populacji osób dorosłych w oparciu o MERG (*Medical Economics Research Group*);
- zestaw użyteczności na podstawie publikacji *Ellis 2006* [55] mierzony za pomocą VAS dla populacji dzieci i młodzieży;
- horyzont czasowy 2 lata oraz 5 lat.

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

Tabela 30 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Zużycie pełnych opakowań GKS	realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (Tabela 23)	zużycie pełnych opakowań leków (Tabela 23)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków./ Zużycie pełnych opakowań leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
Liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	Dorośli: 4,5 FTU (2,25 g). Dzieci: 2,25 FTU (1,125 g).	Dorośli: ▪ min – 1 FTU (0,5 g); ▪ max – 8 FTU (4 g). Dzieci: ▪ min – 1 FTU (0,5 g); ▪ max – 2,5 FTU (1,25 g).	Srednia liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego, zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku mometazon nie należy stosować na więcej niż 20% powierzchni ciała u osób dorosłych oraz na więcej niż 10% powierzchni ciała u dzieci [14] (Tabela 15). / Wartości skrajne liczby jednostek FTU (Tabela 15).
Brak uwzględnienia kosztów bardzo silnych GKS w przypadku braku poprawy na leczenie w populacji dzieci i młodzieży	Koszt za g (Tabela 11): ▪ perspektywa NFZ: 0,22 PLN; ▪ perspektywa wspólna: 0,47 PLN.	Koszt za g: ▪ perspektywa NFZ: 0 PLN; ▪ perspektywa wspólna: 0 PLN.	Wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla dzieci – 12 lat, zgodnie z ChPL można stosować bardzo silne GKS [12]. / Zgodnie z ChPL nie zaleca się stosowania klobetazolu u dzieci poniżej 12 roku życia [12].
Koszt takrolimusu w przypadku braku poprawy na leczenie u dzieci i młodzieży	Koszt klobetazolu (Tabela 11): ▪ perspektywa NFZ: 0,22 PLN/g; ▪ perspektywa wspólna: 0,47 PLN/g.	Koszt takrolimusu Protopic®, maść, 0,03%): ▪ perspektywa NFZ: 0 PLN/g (lek nier refundowany); ▪ perspektywa wspólna: 7,073 PLN/g (70,73 PLN/10g).	Na podstawie ChPL oraz zakładanego średniego wieku w populacji dzieci i młodzieży [12]./Na podstawie opinii ekspertów medycznych [38] oraz Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [30].

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Współczynnik <i>compliance</i> mometazonu dla	0,76 dla wszystkich GKS	1 dla mometazonu, 0,76 dla pozostałych GKS	Założenie konserwatywne na podstawie [7] (rozdział 8.3.1.3). / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Odrębna limitowa grupa dla mometazonu			Wspólna grupa limitowa z flutykazonem i klobetazolem zgodnie z kryteriami art. 15 Ustawy o refundacji [52]. / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Stosowanie flutykazonu	dwa razy dziennie	raz dziennie	Zgodnie z dawkowaniem z badania <i>De Villez</i> [17], praktyką kliniczną oraz ChPL [11]. / Dopuszczalne minimalne dawkowanie zgodne z ChPL [11].
Odsetek wystąpienia nawrotów	MOM: 0,5/rok FLU: 0,5/rok (Tabela 18)	MOM: 0,308/rok FLU: 0,546/rok (Tabela 18)	Założenie konserwatywne (rozdział 8.3.1.2). / Na podstawie metaanalizy proporcji włączonych badań (szczegóły Tabela 18).
Alternatywne wartości użyteczności u dorosłych	<ul style="list-style-type: none"> poprawa zmiany – 0,848; brak poprawy – 0,796 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa zmiany – 0,691 i 0,76; brak poprawy – 0,689 i 0,71 	Na podstawie publikacji <i>Poole</i> 2009 [45] (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 8.3.1.4). / Alternatywne wartości użyteczności na podstawie publikacji <i>Garside</i> 2005 [23].
Alternatywne wartości użyteczności u dzieci i młodzieży	<ul style="list-style-type: none"> poprawa zmiany – 8625; brak poprawy – 0,69 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa zmiany – 0,95; brak poprawy – 0,88 	Na podstawie publikacji <i>Garside</i> 2005 [23], <i>Pitt</i> 2006 [43], <i>Stevens</i> 2005 [49] (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 8.3.1.4). / Alternatywne wartości użyteczności na podstawie publikacji <i>Ellis</i> 2006 [55]
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> 1 rok Analiza dodatkowa dla horyzontu badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> 2 lata; 5 lat. 	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [46] i Wytycznymi AOTM [3]. / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

MOM – mometazon; FLU – flutykazon; opak. - opakowanie

Powyższe parametry wykorzystano zarówno w analizie wrażliwości przeprowadzonej dla populacji osób dorosłych jak i dla populacji dzieci i młodzieży (w powyższych opisach zaznaczono, które parametry zostały wykorzystane np. tylko dla jednej populacji).

10.1.2. Populacja osób dorosłych

Analiza wrażliwości dla populacji osób dorosłych pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia mometazonem w postaci maści pozostaje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 31 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytku netto leku Momectan [®] dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Stan podstawowy	■	30,32	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Zużycie pełnych opakowań GKS	■	32,52	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Minimalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	■	13,85	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Maksymalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	■	46,78	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Wskaźnik compliance dla momentazonu na poziomie 100%	■	30,32	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Odrębna grupa limitowa dla momentazonu	■	30,32	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Stosowanie fluorkazonu raz dziennie	■	20,80	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Odsutek wystąpienia nawrotów	■	31,84	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności u dorosłych [23]	■	30,32	0,68	0,68	■	0,00	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności u dorosłych, MERG [23]	■	30,32	0,73	0,71	■	0,02	■	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	39,88	1,59	1,55	■	0,04	■	■	■
Horizont czasowy 5 lat	■	51,66	3,73	3,64	■	0,09	■	■	■

opak. – opakowanie; MOM – momentazon w postaci maści; FLU – fluorkazon w postaci maści; * cena zbytku netto za opakowanie Momectan[®], maść, 1 mg/g, 50 g;

Tabela 32 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa wspólna

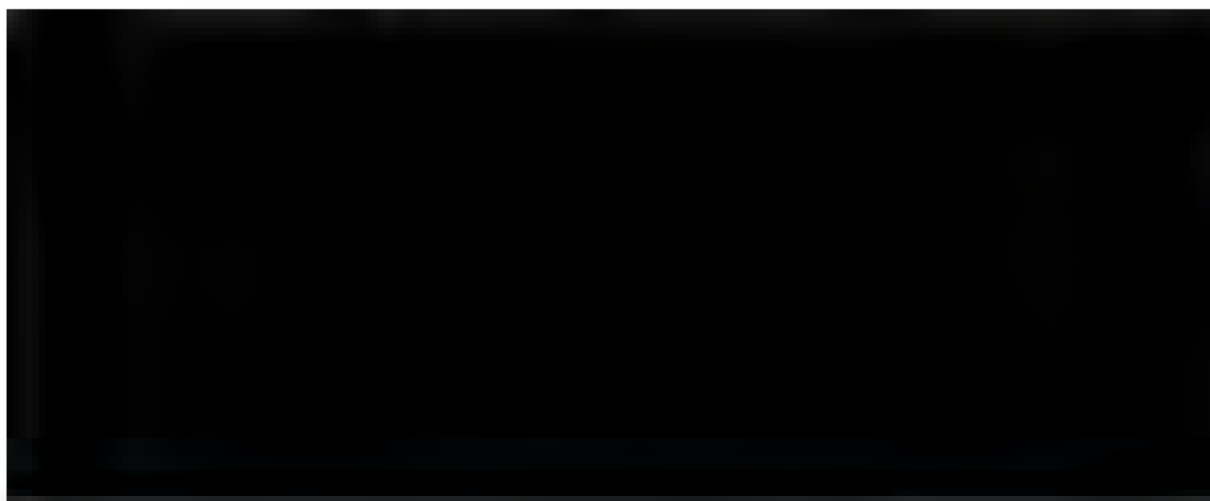
Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do podstawowego	Cena zbytu netto leku Momecutan [®] ! dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Stan podstawowy	■	76,49	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Zużycie pełnych opakowań GKS	■	83,67	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Minimalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	■	24,11	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Maksymalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	■	128,86	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Wskaźnik compliance dla mometazonu na poziomie 100%	■	76,49	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Odrębna grupa limitowa dla mometazonu	■	76,49	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Stosowanie futyzazonu raz dziennie	■	45,03	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Odserek wystąpienia nawrotów	■	78,96	0,82	0,79	■	0,02	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności u dorosłych [23]	■	76,49	0,68	0,68	■	0,00	■	■	■

ANALIZA EKONOMICZNA MOMETAZONU (MOMEUCUTAN[®], MAŚĆ, I NG/G) W LECZENIU WSZELEKICH STANÓW ZAPALNYCH I ŚWIADU SKÓRY, REAGUJĄCYCH NA LECZENIE MIEJSCOWE GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Momecutan®* dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Alergeny wra wartości użyteczności u dorosłych, MERG [23]	76,49	0,73	0,71	0,02					
Horizont czasowy 2 lata	92,04	1,59	1,55	0,04					
Horizont czasowy 5 lat	111,19	3,73	3,64	0,09					

opak. - opakowanie; MOM - momentazon w postaci maści; FLU - flutykazon w postaci maści; * cena zbytu netto za opakowanie Momecutan®, maść, 1 mg/g, 50 g

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych z perspektywy NFZ oraz wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 3-tygodniowym zgodnym z horyzontem badania *De Villez 1998* [17] dla populacji osób dorosłych.

Tabela 33 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania *De Villez 1998* [17] – populacja osób dorosłych

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	MOM	FLU	MOM	FLU
Koszty całkowite [PLN]	█	16,14	█	53,34
Koszt inkrementalny [PLN]	█		█	
Efekt (QALY)	0,047	0,046	0,047	0,046
Efekt inkrementalny (QALY)	0,001		0,001	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	█		█	
Cena zbytu netto mometazonu*, przy której ICUR = 125 955 PLN	█		█	

* cena zbytu netto za opakowanie *Momecutan*®, maść, 1 mg/g, 50 g █

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 3-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym badania *De Villez 1998* [17] dla populacji osób dorosłych wykazały, że leczenie z udziałem mometazonu w postaci maści [REDACTED]

10.1.3. Populacja dzieci i młodzieży

Analiza wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany większości parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia mometazonem w postaci maści pozostaje [REDACTED]

Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto Iaku Momecutan [®] dla wartości progowej ICUR = 125,955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Stan podstawowy	█	19,73	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Zużycie pełnych opakowań GKS	█	22,58	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Minimalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	█	13,85	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Maksymalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	█	20,91	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Brak uwzględnienia kosztów bardzo silnych GKS w przypadku braku poprawy na leczenie w populacji dzieci i młodzieży	█	19,06	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Koszt takrolimusu w przypadku braku poprawy na leczenie u dzieci i młodzieży	█	19,06	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Wskaźnik compliance dla mometazonu na poziomie 100%	█	19,73	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Odrębna grupa limitowa dla mometazonu	█	19,73	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Stosowanie flutyzazonu raz dziennie	█	14,97	0,79	0,72	█	0,07	█	█	█
Odeśtek wyjątkienia nawrotów	█	20,99	0,80	0,72	█	0,08	█	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Momecutan®* ¹ dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Alternatywne wartości użyteczności u dzieci i młodzieży [35]	■	19,73	0,91	0,88	■	0,03	■	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	27,60	1,54	1,40	■	0,14	■	■	■
Horizont czasowy 5 lat	■	37,29	3,55	3,24	■	0,31	■	■	■

opak. – opakowanie; MOM – momentaron w postaci maści; FLU – fluylazon w postaci maści; * cena zbytu netto za opakowanie Momecutan®, maść, 1 mg/g, 50 g

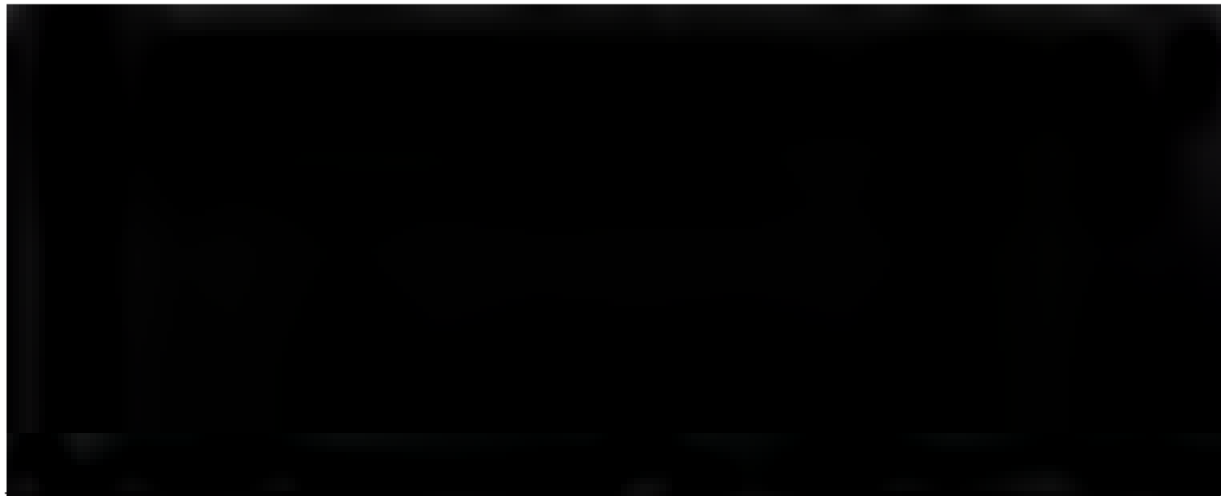
Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży – perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Momecutan®* ¹ dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Stan podstawowy	■	42,82	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Zużycie pełnych opakowań GKS	■	51,90	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Minimalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	■	24,11	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Maksymalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	■	46,56	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (+) / wzrost (-) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto Iaku Momecutan [®] * dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Brak uwzględnienia kosztów bardzo silnych GKS w przypadku braku poprawy na leczenie w populacji dzieci i młodzieży	■	41,40	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Koszty takrolimusu w przypadku braku poprawy na leczenie u dzieci i młodzieży	■	69,58	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Wskaźnik <i>compliance</i> dla mometazonu na poziomie 100%	■	42,82	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Odrębna grupa klinowa dla mometazonu	■	42,82	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Stosowanie flutykazonu raz dziennie	■	27,09	0,79	0,72	■	0,07	■	■	■
Odsetek wystąpienia nawrotów	■	44,56	0,80	0,72	■	0,08	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności u dzieci i młodzieży [55]	■	42,82	0,91	0,88	■	0,03	■	■	■
Horyzont czasowy 2 lata	■	53,68	1,54	1,40	■	0,14	■	■	■
Horyzont czasowy 5 lat	■	67,05	3,55	3,24	■	0,31	■	■	■

opak. – opakowanie; MOM – mometazon w postaci maści; FLU – flutykazon w postaci maści; * cena zbytu netto za opakowanie Momecutan[®], maść, 1 mg/g, 50 g

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ oraz wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 3-tygodniowym zgodnym z horyzontem badania *De Villez 1998* [17] dla populacji dzieci i młodzieży.

Tabela 36 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania *De Villez 1998* [17] – populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	MOM	FLU	MOM	FLU
Koszty całkowite [PLN]	█	8,07	█	26,67
Koszt inkrementalny [PLN]	█		█	
Efekt [QALY]	0,044	0,042	0,044	0,042
Efekt inkrementalny [QALY]	0,002		0,002	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność [ICUR] [PLN/QALY]	█		█	
Cena zbytu netto mometazonu*, przy której ICUR = 125 955 PLN	█		█	

* cena zbytu netto za opakowanie *Momecutan*®, maść, 1 mg/g, 50 g; █

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 3-tygodniowym horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem czasowym badania *De Villez 1998* [17] dla populacji dzieci i młodzieży wykazały, że leczenie z udziałem mometazonu w postaci maści [REDACTED]

10.2. Analiza scenariuszy skrajnych

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

10.2.1. Założenia

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych w populacji osób dorosłych były:

- W scenariuszu optymistycznym:
 - maksymalna liczba jednostek FTU (szczegóły Tabela 15) potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie;
 - odsetek nawrotów osobno dla mometazonu i flutykazonu na podstawie metaanalizy proporcji włączonych badań (szczegóły Tabela 18).
- W scenariuszu pesymistycznym:
 - minimalna liczba jednostek FTU (szczegóły Tabela 15) potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie;
 - stosowanie flutykazonu raz dziennie zgodnie z minimalnym dawkowaniem z ChPL [11];
 - zestaw użyteczności na podstawie analizy *Garside 2005* [23] mierzony za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla populacji osób dorosłych;
 - współczynnik *compliance* na poziomie 100% dla mometazonu;
 - finansowanie mometazonu w ramach odrębnej grupy limitowej przy założeniu, że preparat *Momecutan®*, maść, 1 mg/g, 50 g stanowi podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej (cena detaliczna mometazonu równa wysokości limitu finansowania).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych w populacji dzieci i młodzieży były:

➤ W scenariuszu optymistycznym:

- maksymalna liczba jednostek FTU (szczegóły Tabela 15) potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie;
- uwzględnienie kosztów takrolimusu (*Protopic®*, maść, 0,03%) w przypadku braku poprawy na leczenie mometazonem lub flutykazonem w populacji dzieci i młodzieży [38] (lek nierefundowany, koszty zaczerpnięto z Indeksu Leków Medycyny Praktycznej [30], zgodnie z ChPL leczenie tym produktem należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni [15]);
- odsetek nawrotów osobno dla mometazonu i flutykazonu na podstawie metaanalizy proporcji włączonych badań (szczegóły Tabela 18).

➤ W scenariuszu pesymistycznym:

- zużycie pełnych opakowań uwzględnionych glikokortykosteroidów wraz z niewykorzystaną częścią produktów (szczegóły Tabela 23);
- stosowanie flutykazonu raz dziennie zgodnie z minimalnym dawkowaniem z ChPL [11];
- zestaw użyteczności na podstawie publikacji *Ellis 2006* [55] mierzony za pomocą VAS dla populacji dzieci i młodzieży;
- współczynnik *compliance* na poziomie 100% dla mometazonu;
- finansowanie mometazonu w ramach odrębnej grupy limitowej przy założeniu, że preparat *Momecutan®*, maść, 1 mg/g, 50 g stanowi podstawę limitu w nowo utworzonej grupie limitowej (cena detaliczna mometazonu równa wysokości limitu finansowania).

10.2.2. Wyniki

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych oraz populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższych tabelach.

Populacja osób dorosłych

Populacja dzieci i młodzieży



The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 37 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytku netto leku Montecutan®** dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	■	30,32	0,82	0,79	■	0,02	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	49,73	0,82	0,79	■	0,02	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	11,74	0,68	0,68	■	0,00	■	■
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	■	76,49	0,82	0,79	■	0,02	■	■
Scenariusz optymistyczny	■	132,52	0,82	0,79	■	0,02	■	■
Scenariusz pesymistyczny	■	17,12	0,68	0,68	■	0,00	■	■

MOM – monetarzon w postaci maści; FLU - fluorkazon w postaci maści; * cena zbytku netto za opakowanie Montecutan®, maść, 1 mg/g, 50 g

■ od podstawy irritacji, nie od ceny zbytku netto monetarzonu

Tabela 38 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji dzieci i młodzieży

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena: zbytku netto leku Momecutan®*; dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU				
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy	█	19,73	0,79	0,72	█	0,07	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	21,37	0,80	0,72	█	0,08	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	16,54	0,91	0,88	█	0,03	█	█
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy	█	42,82	0,79	0,72	█	0,07	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	72,67	0,80	0,72	█	0,08	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	31,93	0,91	0,88	█	0,03	█	█

MOM – momenton w postaci maści; FLU – flutykazon w postaci maści; * cena zbytku netto za opakowanie Momecutan®, maść, 1 mg/g, 50 g; █

11. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

11.1. Źródła danych

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

11.1.1. Analizy ekonomiczne

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

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

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 11.02.2016 r. (PubMed, EMBASE, Cochrane, CRD: 26.01.2016 r., CEA Registry, NIHR: 11.02.2016 r.)

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

Tabela 39 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Pacjenci powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Mometazon w postaci maści stosowany raz dziennie. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Flutykazon w postaci maści.

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

11.1.2. Użyteczności

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

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 16.02.2016 r. (*PubMed*: 15.02.2016 r., *CRD*, *CEA Registry*: 16.02.2016 r.).

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności w populacji dzieci i dorosłych z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe GKS dla rozważanych stanów w modelu (tj. poprawa leczonej zmiany, brak poprawy leczonej zmiany).

W przypadku nie odnalezienia użyteczności dla poprawy lub braku poprawy leczonej zmiany, poszukiwano użyteczności dla wszelkich stanów zapalnych skóry, reagujących na leczenie miejscowe GKS łagodnego i umiarkowanego stopnia zaawansowania.

Przyjęto, że łagodny stopień zaawansowania wszelkich stanów zapalnych skóry odpowiada w modelu za stan: poprawa leczonej zmiany, z kolei umiarkowany stopień zaawansowania za stan: brak poprawy leczonej zmiany.

11.2. Etapy selekcji publikacji

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

11.3. Zidentyfikowane badania

11.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 2 557 abstraktów, wśród których 11 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dla mometazonu w postaci maści (*Momecutan*[®]) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe GKS, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

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

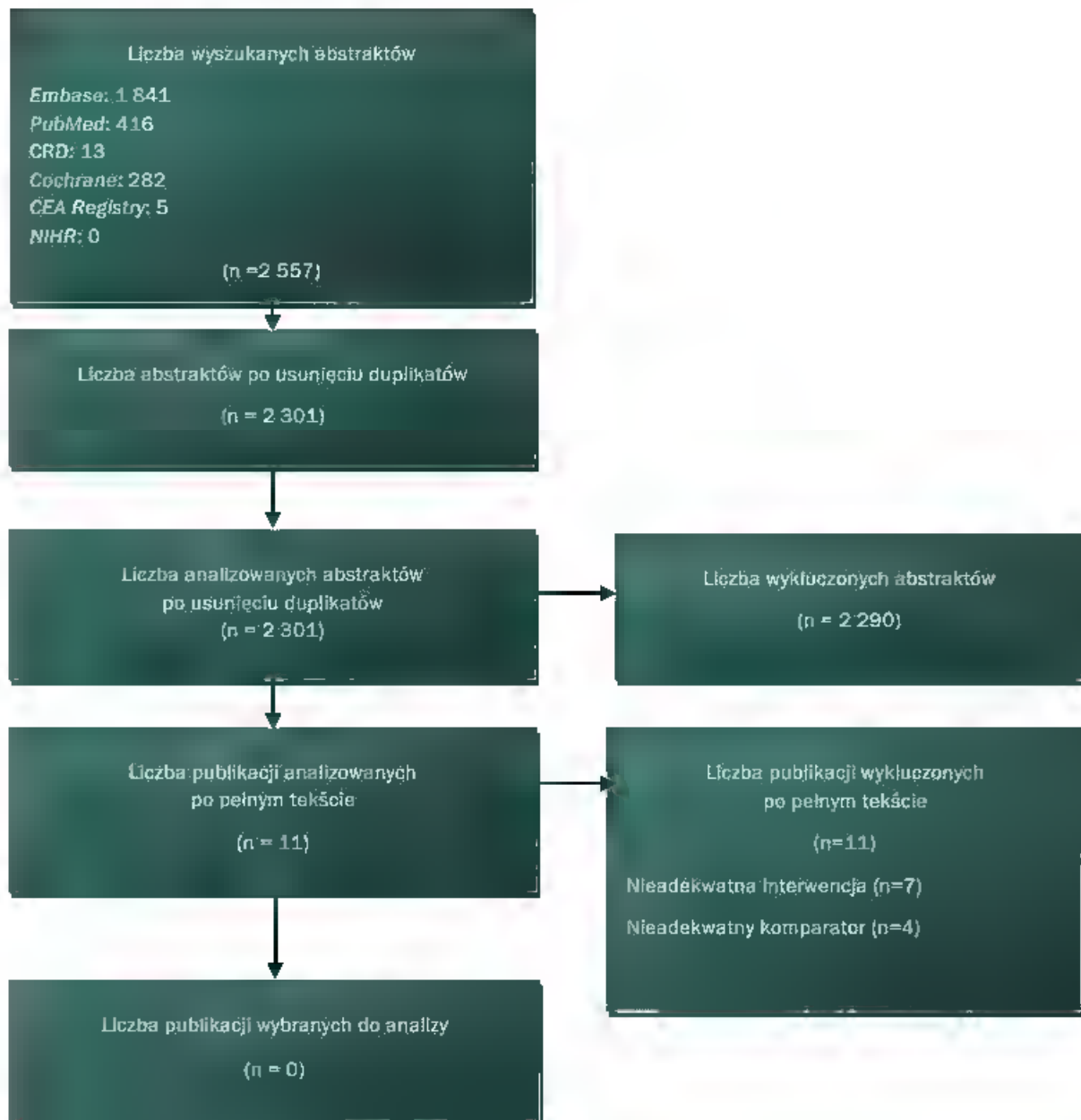
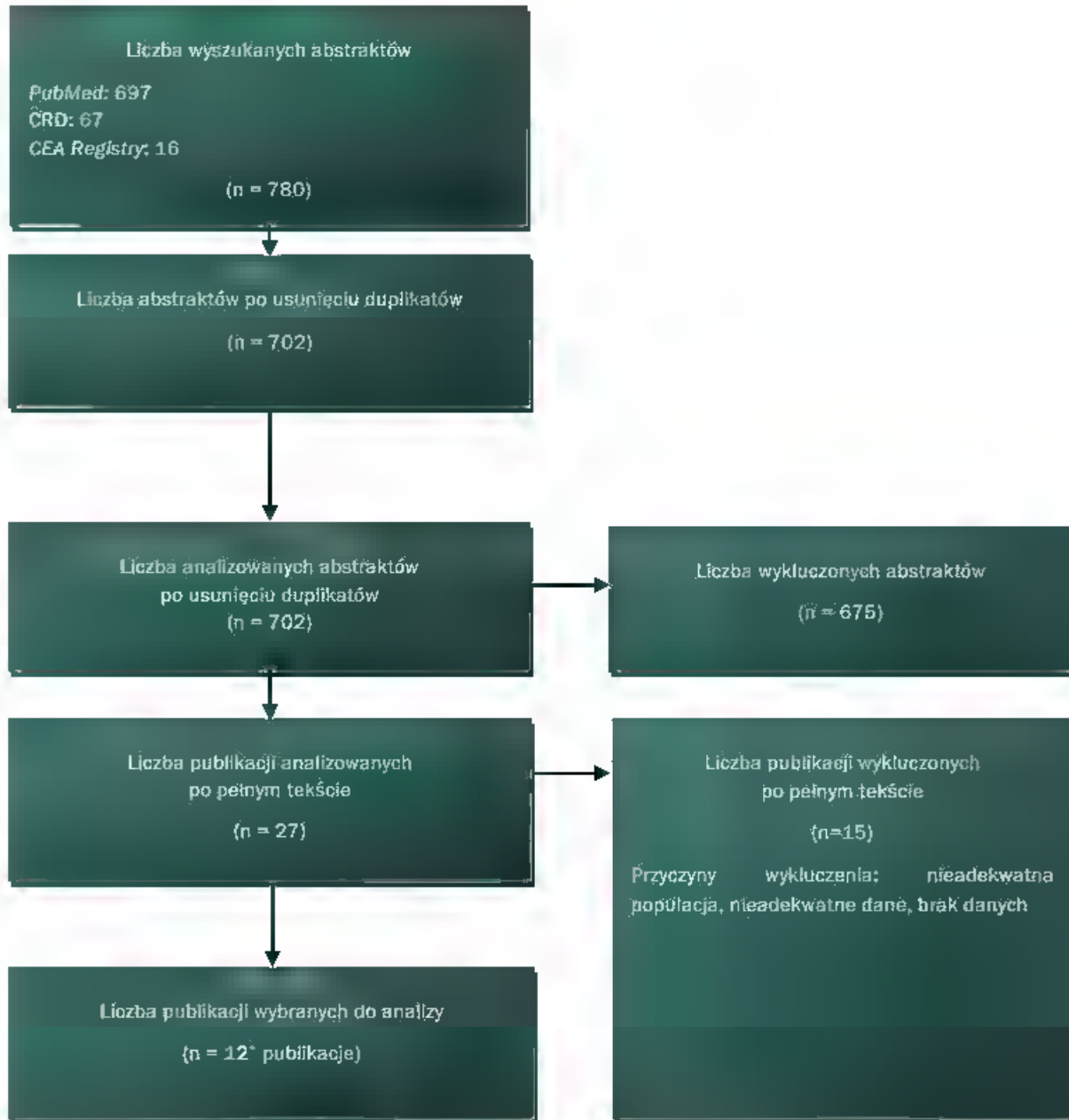


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [36]

11.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 780 abstraktów, wśród których 11 publikacji spełniało kryteria włączenia do analizy (Poole 2009 [45], Poole 2010 [44], Hjelmgren 2007 [29], Healy 2011 [28], Garside 2005 [23], Pitt 2006 [43], Bottomley 2007 [8], Sawyer 2013 [47], Moller 2015 [37], Stevens 2005 [49], Ellis 2006 [19]).

Do analizy włączono dodatkowo 1 publikację zidentyfikowaną w trakcie analizy piśmiennictwa wybranych publikacji (Friedman 2004 [22]). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia pozostałych, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.



* włączono dodatkowo 1 publikację zidentyfikowaną po referencjach: Friedman 2004 [22]

Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [36]

12. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Dostępność informacji na temat liczby zużytych g GKS stosowanych na skórę oraz średniej długości ich stosowania w warunkach polskich. W opracowaniu wykorzystano jednak najlepsze źródła, na podstawie, których możliwe było przeprowadzenie stosownych kalkulacji, a zastosowane podejście do założeń przyjętych w analizie jest konserwatywne.
- ❖ Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez ekspertów medycznych (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku *Momeutan*[®], maść, 1 mg/g, 50 g dołączono do referencji [38]). Niepewne parametry natomiast zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki potwierdzają kosztową efektywność mometazonu w postaci maści stosowanego raz dziennie (potwierdzenie wiarygodności wyników). A zatem wyniki przeprowadzonej analizy świadczą o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

Populacja dzieci i młodzieży

[Redacted text block]

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe GKS, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne u osób powyżej 6 roku życia nie odnaleziono publikacji przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników dla mometazonu i flutykazonu uzyskanych w niniejszej analizie.

14. Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Załączniki

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

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [46].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12);	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.4
▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12).	<input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1
▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 25,
▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 26, Tabela 27)

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowana technologia.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 1- Tabela 24
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5 Rozdział 8.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik SZS_Momecutan_masc.tex
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5):	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	<input type="checkbox"/>
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w byd. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6):	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	<input type="checkbox"/>
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<input type="checkbox"/> nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	<input type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input type="checkbox"/> nie dotyczy

Parametr	Komentarz
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.5 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):	
7. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
8. Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
9. Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.2 oraz 10.1.3
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).	<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont roczny, rozdział 9.2
Analiza musi zawierać:	
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 i 19, (38)

15.2. Urzędowa marża detaliczna [52]

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

Tabela 40 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x - 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x - 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x - 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x - 40,00 PLN)

od	do	zasada marży (detalicznej)
80,01 PLN	160,00 PLN	$12,50 \text{ PLN} + 5\% \times (x - 80,00 \text{ PLN})$
160,01 PLN	320,00 PLN	$16,50 \text{ PLN} + 2,5\% \times (x - 160,00 \text{ PLN})$
320,01 PLN	640,00 PLN	$20,50 \text{ PLN} + 2,5\% \times (x - 320,00 \text{ PLN})$
640,01 PLN	1 280,00 PLN	$28,50 \text{ PLN} + 2,5\% \times (x - 640,00 \text{ PLN})$
1 280,01 PLN	-	$44,50 \text{ PLN} + 1,25\% \times (x - 1 280,00 \text{ PLN})$

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [52].

15.3. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

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

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

Nawrót leczonej zmiany

Poszukiwanym parametrem był nawrót leczonej zmiany po zastosowanym leczeniu miejscowymi GKS (tj. flutykazonem).

Tabela 41 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów leczonej zmiany po zastosowanym leczeniu flutykazonem w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania 11.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search fluticasone	3 691
#2	Search "Fluticasone"[Mesh] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept]	2 723
#3	Search Fluticasone Propionate	3 691
#4	Search Cutivate	3 691
#5	Search fluticasone furoate	199
#6	Search (((fluticasone) OR ("Fluticasone"[Mesh] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept])) OR Fluticasone Propionate) OR Cutivate) OR fluticasone furoate	3 691
#7	Search relapse	439 408
#8	Search recurrence	380 831
#9	Search "Recurrence"[Mesh]	155 644
#10	Search Recurrences	395 578
#11	Search Recrudescence	382 633
#12	Search Recrudescences	380 962
#13	Search Relapses	393 650
#14	Search ((((((relapse) OR recurrence) OR "Recurrence"[Mesh]) OR Recurrences) OR Recrudescence) OR Recrudescences) OR Relapses	464 662
#15	#6 AND #14	84

Wskaźnik compliance

Poszukiwanym parametrem był wskaźnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) po zastosowanym leczeniu MOM lub FLU.

Tabela 42 Strategia wyszukiwania danych dotyczących stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) po zastosowanym leczeniu MOM lub FLU w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 11.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search mometasone	829
#2	Search "Mometasone Furoate"[Mesh]	585
#3	Search mometasone furoate	767
#4	Search Sch-32088	767
#5	Search Elocon	768
#6	Search mometasone furoate monohydrate	767
#7	Search mometasone 17 furoate	80
#8	Search ((((((mometasone 17 furoate) OR mometasone furoate (monohydrate) OR Elocon) OR Sch-32088) OR mometasone furoate) OR "Mometasone Furoate"[Mesh]) OR mometasone	830
#9	Search fluticasone	3 691
#10	Search "Fluticasone"[Mesh] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept]	2 723
#11	Search Fluticasone Propionate	3 691
#12	Search Cutivate	3 691
#13	Search fluticasone furoate	199
#14	Search ((((((fluticasone) OR ("Fluticasone"[Mesh] OR "fluticasone propionate-17-carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "fluticasone furoate" [Supplementary Concept])) OR Fluticasone Propionate) OR Cutivate) OR fluticasone furoate	3 691
#15	#8 OR #14	4 343
#16	Search compliance	137 789
#17	Search "Patient Compliance"[Mesh]	58 732
#18	Search "Compliance"[Mesh] OR "Medication Adherence"[Mesh]	13 628
#19	Search Patient Adherence	98 563
#20	Search Patient Cooperation	89 522

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#21	Search Non-Compliance	3 806
#22	Search (((((Non-Compliance) OR Patient Cooperation) OR Patient Adherence) OR ("Compliance"[Mesh] OR "Medication Adherence"[Mesh])) OR "Patient Compliance"[Mesh]) OR compliance	165 528
#23	Search Ointments	12 927
#24	Search "Ointments"[Mesh]	11 929
#25	Search Administration, Topical	87 322
#26	Search "Administration, Topical"[Mesh]	72 572
#27	Search (((Ointments) OR "Ointments"[Mesh]) OR Administration, Topical) OR "Administration, Topical"[Mesh]	96 404
#28	#15 AND #22 AND #27	50

15.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 43 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	821
#3	Mometasone Furoate [Mesh]	584
#4	Mometasone Furoate	758
#5	Sch-32088	758
#6	Elocon	759
#7	Mometasone furoate monohydrate	758
#8	Mometasone 17 furoate	78
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	822
#10	Ointments	12 921
#11	Ointments"[Mesh]	11 923

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#12	Salves	12 966
#13	Skin Cream	4 775
#14	Skin Cream [Mesh]	329
#15	Cream	12 919
#16	Administration, Topical	87 155
#17	Administration, Topical [Mesh]	72 434
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	103 850
#19	#9 AND #18	416

Tabela 44 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	3 888
#3	'Mometasone'/exp OR mometasone AND furoate	3 867
#4	Mometasone AND furoate	3 867
#5	Sch AND 32088	8
#6	Elocon	182
#7	Mometasone AND furoate AND monohydrate	21
#8	mometasone AND 17 AND furoate	1 074
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 889
#10	Ointments	3 442
#11	Ointment'/exp	12 205
#12	Salves	126
#13	Skin cream'/exp	250
#14	Skin AND cream	9 920

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#15	Cream	23 263
#16	Administration, AND topical	170 090
#17	Topical treatment/exp	5 931
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	193 834
#19	#9 AND #18	1 841

Tabela 45 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	831
#3	Mometasone Furoate [Mesh]	0
#4	Mometasone Furoate	725
#5	Sch-32088	0
#6	Elocon	9
#7	Mometasone furoate monohydrate	12
#8	Mometasone 17 furoate	102
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	832
#10	Ointments	3 846
#11	Ointments"[Mesh]	1 682
#12	Salves	29
#13	Skin Cream	2 977
#14	Skin Cream [Mesh]	34
#15	Cream	5 417
#16	Administration, Topical	13 344
#17	Administration, Topical [Mesh]	12 860

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	24 071
#19	#9 AND #18	282

Tabela 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 26.01.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	35
#3	Mometasone Furoate [Mesh]	4
#4	Mometasone Furoate	16
#5	Sch-32088	0
#6	Elocon	0
#7	Mometasone furoate monohydrate	0
#8	Mometasone 17 furoate	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	35
#10	Ointments	35
#11	Ointments"[Mesh]	49
#12	Salves	0
#13	Skin Cream	5
#14	Skin Cream [Mesh]	5
#15	Cream	152
#16	Administration, Topical	0
#17	Administration, Topical [Mesh]	518
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	655
#19	#9 AND #18	13

Tabela 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 11.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Momecutan	0
#2	Mometasone	3
#3	Mometasone Furoate	2
#4	Sch-32088	0
#5	Elocon	0
#6	Mometasone furoate monohydrate	0
#7	Mometasone 17 furoate	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5

Tabela 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 11.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Mometasone	0

15.5. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 49 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 15.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search psoriasis	39 662
#2	Search "Psoriasis"[Mesh]	31 889
#3	Search atopic dermatitis	21 505
#4	Search atopic eczema	22 756
#5	Search "Dermatitis, Atopic"[Mesh]	15 922
#6	Search contact dermatitis	35 353
#7	Search "Dermatitis, Contact"[Mesh]	31 034
#8	Search "Dermatitis, Allergic Contact"[Mesh]	10 031
#9	Search ((((((psoriasis) OR "Psoriasis"[Mesh]) OR atopic dermatitis) OR atopic eczema) OR "Dermatitis, Atopic"[Mesh]) OR contact dermatitis) OR "Dermatitis, Contact"[Mesh]) OR "Dermatitis, Allergic	92 261

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
	Contact"[Mesh]	
#10	Search (utility OR utilities OR cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis)	213 710
#11	#9 AND #10	697

Tabela 50 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 16.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(psoriasis)	248
#2	MeSH DESCRIPTOR Psoriasis EXPLODE ALL TREES	234
#3	(atopic dermatitis)	88
#4	(atopic eczema)	53
#5	MeSH DESCRIPTOR Dermatitis, Atopic EXPLODE ALL TREES	102
#6	(contact dermatitis)	11
#7	MeSH DESCRIPTOR Dermatitis, Contact EXPLODE ALL TREES	14
#8	MeSH DESCRIPTOR Dermatitis, Allergic Contact EXPLODE ALL TREES	3
#9	(Dermatitis, Allergic Contact)	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	427
#11	(utility OR utilities OR cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis)	11 299
#12	#10 AND #11	67

Tabela 51 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 16.02.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	psoriasis	37 (9 publikacji)
#2	atopic dermatitis	22 (5 publikacji)
#3	atopic eczema	11 (2 publikacje)
#4	contact dermatitis	0
#5	allergic contact	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #3 OR #5	70 (16 publikacji)

16. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [52]	15
Tabela 3 Kalkulacja ceny hurtowej leku <i>Momecutan</i> [®]	21
Tabela 4 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Momecutan</i> [®]	21
Tabela 5 Koszty jednostkowe mometazonu w postaci maści w zależności od perspektywy analizy	22
Tabela 6 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających flutykazon [41]	22
Tabela 7 Koszty jednostkowe flutykazonu w postaci maści w zależności od perspektywy analizy	23
Tabela 8 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających hydrokortyzon w postaci kremu lub maści [41]	23
Tabela 9 Koszty jednostkowe słabych GKS (hydrokortyzonu) w zależności od perspektywy analizy	24
Tabela 10 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających klobetazol w postaci kremu lub maści [41]	24
Tabela 11 Koszty jednostkowe bardzo silnych GKS (klobetazolu) w zależności od perspektywy analizy	24
Tabela 12 Koszt wizyt ambulatoryjnych w przypadku wystąpienia nawrotu lub braku skuteczności terapii	25
Tabela 13 Liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia poszczególnych okolic ciała wraz z procentową wartością powierzchni ciała u dorosłych	26
Tabela 14 Liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia poszczególnych okolic ciała wraz z procentową wartością powierzchni ciała u dzieci	26
Tabela 15 Kalkulacja średniej liczby g maści potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie	27
Tabela 16 Zużycie poszczególnych leków	27
Tabela 17 Kalkulacja prawdopodobieństw uzyskania poprawy leczonej zmiany w modelu	36
Tabela 18 Częstość wystąpienia nawrotów po zastosowanym leczeniu miejscowymi GKS w postaci maści (MOM, FLU) w długim okresie czasu (do 52 tyg.)	37
Tabela 19 Roczne prawdopodobieństwo uzyskania nawrotu leczonej zmiany	39
Tabela 20 Przegląd badań zawierający użyteczności w populacji dzieci i dorosłych dla rozważanych stanów w modelu	41
Tabela 21 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu	45
Tabela 22 Zestawienie parametrów modelu	46
Tabela 23 Zestawienie zużytych zasobów – liczba zużytych g na cykl leczenia	47
Tabela 24 Liczba wizyt ambulatoryjnych	47
Tabela 25 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych	49
Tabela 26 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji osób dorosłych	49
Tabela 27 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów dla populacji dzieci i młodzieży	50
Tabela 28 Wyniki analizy podstawowej – populacja osób dorosłych	52
Tabela 29 Wyniki analizy podstawowej – populacja dzieci i młodzieży	53
Tabela 30 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	56
Tabela 31 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa NFZ	59
Tabela 32 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych – perspektywa wspólna	60

Tabela 33 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania <i>De Villez 1998 [17]</i> – populacja osób dorosłych.....	62
Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży – perspektywa NFZ.....	64
Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży – perspektywa wspólna.....	65
Tabela 36 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania <i>De Villez 1998 [17]</i> – populacja dzieci i młodzieży.....	67
Tabela 37 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji osób dorosłych.....	71
Tabela 38 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla populacji dzieci i młodzieży.....	72
Tabela 39 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy.....	73
Tabela 40 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	84
Tabela 41 Strategia wyszukiwania danych dotyczących nawrotów leczonej zmiany po zastosowanym leczeniu flutykazonem w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 11.02.2016 r.).....	86
Tabela 42 Strategia wyszukiwania danych dotyczących stopnia dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>) po zastosowanym leczeniu MOM lub FLU w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 11.02.2016 r.).....	87
Tabela 43 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.).....	88
Tabela 44 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>EMBASE</i> (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.).....	89
Tabela 45 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 26.01.2016 r.).....	90
Tabela 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 26.01.2016 r.).....	91
Tabela 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 11.02.2016 r.).....	92
Tabela 48 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 11.02.2016 r.).....	92
Tabela 49 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 15.02.2016 r.).....	92
Tabela 50 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 16.02.2016 r.).....	93
Tabela 51 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 16.02.2016 r.).....	93

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego	31
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [36].....	76

Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [36]	77
---	----

Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów dorosłych	50
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji dzieci i młodzieży	51
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych z perspektywy NFZ oraz wspólnej.....	62
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości dla populacji dzieci i młodzieży z perspektywy NFZ oraz wspólnej.....	67

18. Referencje

1. Abramovits W, Boguniewicz M, Paller AS, Whitaker-Worth DL, Prendergast MM, Tokar M, Tong KB. The economics of topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(6):543-66.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
4. ATC/DDD Index 2016 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp 15.02.2016 r.)
5. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 16.02.2016 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
6. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA; Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1367.
7. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol*. 2008; 158: 917–920.
8. Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin*. 2007 Aug;23(8):1887-901.
9. Brazzini B, Pimpineili N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):47-58.
10. Cattaneo A, De Magnis A, Botti E, Sonni L, Carli P, Taddei GL. Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med*. 2003 Jun;48(6):444-8.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Cutivate®* w postaci maści (flutykazon).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Dermovate®* w postaci maści (klobetazol).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Hydrocortisonum AFP®* (hydrokortyzon).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Momecutan®* w postaci maści (mometazon).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Protopic®* w postaci maści, 0,03% (takrolimus): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000374/WC500046824.pdf
16. Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosis: results from a comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr 22. doi: 10.1111/jdv.13166. [Epub ahead of print].
17. De Villez R.L., Sher A.M., Breneman D.L., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis. *Advances in Therapy*, Volume 15, No 2, March/April, 1998.
18. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, Lebwohl M, Paller AS, Stevens SR, Whitaker-Worth DL, Tong KB. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):553-63.
19. Ellis CN, Kahler KH, Grueger J, Chang J. Cost effectiveness of management of mild-to-moderate atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream in children and adolescents 2-17 years of age. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):133-9.
20. EMA Corticosteroids Intended for Use on the Skin. Directive 75/318/EEC as amended. August 1987.
21. Fingertip Units for Topical Steroids: <http://patient.info/health/fingertip-units-for-topical-steroids> (ostatni dostęp 15.02.2016 r.)
22. Friedman JY, Reed SD, Weinfurt KP, Kahler KH, Walter EB, Schulman KA. Parents' reported preference scores for childhood atopic dermatitis disease states. *BMC Pediatr*. 2004 Oct 18;4(1):21

41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
42. Pei A.Y., Chan H.H., Ho K.M. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 2001 Jul-Aug; 18(4):343-8.
43. Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs. topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2006 Jun;154(6):1137-46.
44. Poole CD, Chambers C, Allsopp R, Currie CJ. Quality of life and health-related utility analysis of adults with moderate and severe atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment vs. topical corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jun;24(6):674-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03485.x.
45. Poole CD, Chambers C, Sidhu MK, Currie CJ. Health-related utility among adults with atopic dermatitis treated with 0.1% tacrolimus ointment as maintenance therapy over the long term: findings from the Protopic CONTROL study. *Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1335-40. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09379.x. Epub 2009 Jul 1.
46. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
47. Sawyer L, Samarasekera EJ, Wonderling D, Smith CH. Topical therapies for the treatment of localized plaque psoriasis in primary care: a cost-effectiveness analysis. *Br J Dermatol.* 2013 May;168(5):1095-105. doi: 10.1111/bjd.12261.
48. Siłny W, Czarnecka-Operacz M. Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Post Dermatol Alergol* 2010; XXVII, 5: 365–383.
49. Stevens KJ, Brazier JE, McKenna SP, Doward LC, Cork MJ. The development of a preference-based measure of health in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):372-7.
50. Tıpıca G-S, Salavastru CM: Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23: 905-912.
51. Total body surface area: https://en.wikipedia.org/wiki/Total_body_surface_area#cite_note-2
52. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
53. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol.* 1999 Jun; 140(6):1114-21.
54. Veien NK, Larsen PO, Thestrup-Pedersen K, Schou G: Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999, 140: 882-886.
55. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol.* 2013 Apr 1;23(2):189-94. doi: 10.1684/ejd.2013.1987.
56. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M: Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: Preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol* 2013, 168: 1316-1324.
57. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych”).
58. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
59. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

19. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami

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

Data zakończenia analizy: 29.02.2016 r.