

ANALIZA EKONOMICZNA

DIOSMINA (DIOHESPAN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ ŻYLNĄ I OWRZODZENIAMI ŻYLNymi

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 7 listopada 2014

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.177(7).2015.MS: 23 marca 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AFLOFARM Farmacja Polska Sp. z o.o

ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory	16
1.4.1. Hydroksyetylorutozyd	17
1.4.2. Pentoksyfilina	18
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	18
2. METODYKA	22
2.1. Technika analityczna	22
2.2. Struktura modelu dla owrzodzeń żylnych	23
2.3. Populacja docelowa	25
2.4. Porównywane interwencje	25
2.5. Perspektywa analizy	25
2.6. Horyzont czasowy analizy	26
2.7. Efekty zdrowotne	26
2.8. Koszty	27
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	27
2.10. Dyskontowanie	28
2.11. Korekta połowy cyklu	28
2.12. Próg opłacalności	28
2.13. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	31
3.1. Efektywność interwencji – owrzodzenia żylna	31
3.1.1. Skuteczność terapii	31
3.1.2. Prawdopodobieństwo nawrotu owrzodzeń	33
3.1.3. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	35
3.2. Przeciętna długość terapii diosminą	36
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	37

3.4. Koszty.....	40
3.4.1. Koszty leków	40
3.4.2. Koszty stanów zdrowia – owrzodzenia żyłne	46
4. WYNIKI	54
4.1. Analiza kosztów-konsekwencji.....	54
4.2. Wyniki dla przewlekłej niewydolności żylniej	54
4.2.1. Diosmina vs OLF.....	55
4.2.2. Diosmina vs hydroksyetylorutozyd	56
4.2.3. Ceny progowe	56
4.3. Wyniki dla owrzodzeń żylnych	57
4.3.1. Diosmina vs OLF.....	57
4.3.2. Diosmina vs pentoksyfilina.....	61
4.3.3. Ceny progowe	62
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	63
5.1. Przewlekła niewydolność żylna.....	63
5.1.1. Wyniki analizy wrażliwości	63
5.1.2. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	64
5.2. Owrzodzenia żyłne: diosmina vs OLF.....	64
5.2.1. Wyniki analizy wrażliwości	65
5.2.2. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	66
5.3. Owrzodzenia żyłne: diosmina vs pentoksyfilina.....	67
5.3.1. Wyniki analizy wrażliwości	67
5.3.2. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości	68
6. WALIDACJA.....	69
6.1. Walidacja wewnętrzna	69
6.2. Walidacja konwergencji.....	69
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	70
8. OGRANICZENIA.....	72
9. Dyskusja	74
10. Bibliografia	76
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	79
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	82
13. ANEKS	85

13.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego	85
13.1.1. Analiza podstawowa	85
13.1.2. Analiza wrażliwości	86
13.2. Parametry modelu	86
13.3. Przegląd analiz ekonomicznych.....	88

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BLF	Brak doustnego leczenia flebotropowego
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAP	Klasyfikacja objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żylniej (<i>Clinical Etiologic Anatomic Pathophysiologic classification</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
DZ/1000	Diosmina 1000 mg w formie zmikronizowanej
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HR	Hydroksyetylorutozyd (<i>Hydroxyethylrutoside</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)

MPFF	Zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa (<i>Micronized purified flavonoid fraction</i>)
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (<i>Number Needed-To-Treat</i>)
OI	Okres interwencji
OLF	Odstąpienie od leczenia farmakologicznego
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
OTC	Leki dostępne bez recepty (<i>Over-The-Counter</i>)
OŻ	Owrzodzenia żyłne
PLC	Placebo
PNŻ	Przewlekła niewydolność żylna
PXF	Pentoksyfilina (<i>Pentoxifillin</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności diosminy (Diohespan®) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) kończyn dolnych oraz w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi (OŻ).

■ Metodyka

Metodyka analizy ekonomicznej ustalona została na podstawie analizy problemu decyzyjnego (APD) oraz analizy efektywności klinicznej. Na podstawie tych analiz ustalono zakres niniejszej analizy obejmujący ocenę opłacalności diosminy:

- w populacji pacjentów z objawami PNŻ:
 - w porównaniu z odstępieniem od leczenia farmakologicznego (OLF) – podstawowy komparator,
 - w porównaniu z hydroksyetylorutozydem (HR) – dodatkowy komparator,
- w populacji pacjentów z OŻ:
 - w porównaniu z odstępieniem od leczenia farmakologicznego (OLF) – podstawowy komparator,
 - w porównaniu z pentoksyfiliną (PXF) – dodatkowy komparator.

Ze względu na brak badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy w postaci oraz dawce występującej w leku Diohespan – 1000 mg zmikronizowanej diosminy, w analizie efektywności klinicznej porównano efektywność kliniczną MPFF (zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa) i komparatorów.

W sytuacji gdy badania kliniczne wskazują na istotne różnice w efektach klinicznych, ocenę opłacalności – zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz – należy przeprowadzić w formie analizy kosztów-użyteczności. Odnalezione badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z wyleczonymi i niewyleczonymi owrzodzeniami wskazują, że niewygojone owrzodzenie wiąże się z obniżeniem jakości życia o 0,11-0,15 w stosunku do wygojonego owrzodzenia. Tak znaczące różnice w jakości życia potwierdzają zasadność przeprowadzenia **analizy kosztów-użyteczności** dla tej populacji (diosmina vs OLF w OŻ).

Dla populacji pacjentów z PNŻ nie odnaleziono danych pozwalających ocenić wpływ objawów choroby, w tym punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej, na jakość życia. Stadia C2 i C3 PNŻ (w skali CEAP) charakteryzuje podobna jakość życia wg odnalezionych badań, spadek użyteczności dla tych stadiów względem braku choroby wynosi -0,07. Początkowe stadia PNŻ nie mają zatem dużego wpływu na jakość życia. Ponadto oceniane interwencje nie wpływają na oczekiwaną długość życia. Dwa powyższe fakty świadczą o braku zasadności przeprowadzania analizy opłacalności w formie analizy kosztów-użyteczności (dla PNŻ). Wniosek ten podpira ponadto brak dotychczas opublikowanych badań, w których dokonywano by takiej oceny (odnaleziono wyłącznie analizy kosztów-użyteczności dla owrzodzeń żylnych). Wobec powyższego analizę ekonomiczną w populacji PNŻ dla porównania diosminy z OLF przeprowadzono w formie **analizy kosztów-konsekwencji** (diosmina vs OLF w PNŻ).

Dla porównań, dla których nie wykazano w analizie efektywności klinicznej różnic istotnych statystycznie przeprowadzono **analizę minimalizacji kosztów** (diosmina vs HR).

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie: ocenianych interwencji oraz leczenia owrzodzeń (m.in. hospitalizacja, antybiotykoterapia – dot. analizy kosztów-użyteczności).

Analizę kosztów użyteczności dla porównania diosminy z odstępianiem od leczenia farmakologicznego OŻ przeprowadzono w oparciu o symulacyjny model Markowa składający się z dwóch podstawowych stanów: wyleczone owrzodzenie i niewyleczone owrzodzenie. Przemieszczanie się między tymi stanami modelowano w cyklach miesięcznych na podstawie prawdopodobieństw wyestymowanych z badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Do każdego z wymienionych stanów przypisano odpowiednią użyteczność (ustaloną na podstawie systematycznego przeglądu doniesień naukowych) oraz koszty (oszacowane na podstawie zagranicznych danych o zużyciu zasobów i wyceny świadczeń medycznych w Polsce). Modelowanie przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, ze względu na krótki horyzont nie uwzględniono dyskontowania. Wyniki modelowania wyrażono w jednostkach QALY (oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość) oraz w postaci kosztów całkowitych. Wyznaczono ponadto inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla preparatu diosminy. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 119 577 zł. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Analizę minimalizacji kosztów dla porównania diosminy z PXF oraz HR przeprowadzono porównując koszty ocenianych interwencji w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Okres ten odpowiada przeciętnej długości terapii diosminą wśród polskich pacjentów. Wyniki tej analizy obejmują koszty całkowite oraz różnicę w kosztach, a także ceny progowe. Ze względu na krótki horyzont nie dyskontowano wyników. Oceny niepewności dokonano za pomocą jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Analizę kosztów konsekwencji dla porównania diosminy z odstępianiem od leczenia farmakologicznego PNŻ przeprowadzono zestawiając efekty kliniczne uzyskiwane dla obu interwencji z kosztami związanymi z terapią.

■ Wyniki

Owrzodzenia żyłne

W rocznym horyzoncie czasowym średnia długość życia skorygowana jakością wyniosła 0,702 QALY dla terapii diosminą i 0,682 QALY dla odstąpienia od leczenia farmakologicznego. Różnica w efektach zdrowotnych wyniosła 0,020 QALY na korzyść diosminy.

Z perspektywy **płatnika publicznego** średni roczny koszt leczenia diosminą wyniósł 3 372 zł, natomiast koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł 4 617 zł. Różnica w kosztach wyniosła -1 145 zł. W zestawieniu z wynikami klinicznymi różnica ta oznacza, że terapia diosminą jest interwencją dominującą. Z perspektywy **płatnika publicznego i pacjentów** średni roczny koszt leczenia diosminą wyniósł 4 473 zł, natomiast koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł 6 106 zł. Różnica w kosztach wyniosła -1 632 zł. W zestawieniu z wynikami klinicznymi różnica ta oznacza, że terapia diosminą jest interwencją dominującą.

W 5-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy **płatnika publicznego i pacjentów** średni koszt leczenia diosminą wyniósł █████, natomiast koszt leczenia pentoksyfiliną wyniósł █████. Różnica w kosztach wyniosła █████. Wartości współczynnika CER wyznaczone dla tej perspektywy wynoszą █████ odpowiednio dla diosminy i pentoksyfiliny.

Wyniki deterministyczne uzyskane w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi wskazują na **dominującą pozycję diosminy** względem braku leczenia farmakologicznego. Wyniki probabilistyczne wskazują, że prawdopodobieństwo tej dominacji wynosi 99,9%.

Przewlekła niewydolność żylna

Zastosowanie diosminy zamiast odstąpienia od leczenia farmakologicznego pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie zmniejszenia obwodu łydki i kostki oraz objętości stopy, zmniejszenie uczucia ciężkości nóg, obrzęku kończyn dolnych, opuchnięcia, nocnych kurczów, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, zaczerwienienia/zasinienia oraz złagodzenia objawów zespołu troficznego. Zastosowanie diosminy wiąże się ze zbliżonymi efektami terapeutycznymi jak zastosowanie hydroksyetylorutozydu.

Z perspektywy **płatnika publicznego i pacjentów** średni koszt leczenia diosminą wyniósł █████, koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł █████, natomiast koszt leczenia hydroksyetylorutozydem wyniósł █████. Różnica w kosztach wyniosła █████ w porównaniu z hydroksyetylorutozydem. Wartości współczynnika CER wyznaczone dla tej perspektywy wynoszą █████ odpowiednio dla diosminy, odstąpienia od leczenia farmakologicznego i hydroksyetylorutozydu.

Wnioski

W odniesieniu do podstawowego komparatora w populacji pacjentów z **owrzodzeniami żylnymi** diosmina jest zarówno lepsza, jak i tańsza od odstąpienia od leczenia farmakologicznego. Dodatkowe koszty związane z refundacją leku są rekompensowane przez oszczędności wynikające z krótszego czasu do wyleczenia owrzodzenia. Również w przypadku gdy uwzględnione są jedynie koszty leków (bez wspomnianych wyżej oszczędności) terapia diosminą jest wysoce opłacalna – uzyskana wartość ICUR nie przekracza 10 tys. zł / QALY, jest zatem ponad 10-krotnie niższa od obowiązującego progu opłacalności (119 577 zł za QALY). Tak wysoka opłacalność w świetle ustawy refundacyjnej daje przesłanki do pozytywnej decyzji o refundacji diosminy u pacjentowi owrzodzeniami żylnymi.

W populacji pacjentów z **przewlekłą niewydolnością żylną** zastosowanie diosminy wiąże się z kosztami refundacji w wysokości ok. █████ na pacjenta miesięcznie. Koszt ten pozwala uzyskać m.in. takie efekty zdrowotne jak ustąpienie/złagodzenie uczucia ciężkości nóg, zmniejszenie obrzęku kończyn dolnych, zmniejszenie opuchnięcia, bólu i dyskomfortu funkcjonalnego.

Preparat Diohespan produkowany jest w Polsce, co w świetle art. 19 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków stanowi dodatkową przesłankę ku podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji tego preparatu.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności diosminy (Diohespan®) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w populacji chorych z objawami przewlekłej niewydolności żylną (PNŻ) kończyn dolnych oraz w populacji chorych z owrzodzeniami żylnymi (OŻ).

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

- pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności żylną kończyn dolnych (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki),
- pacjenci z owrzodzeniami żylnymi.

Interwencja

Diosmina w formie zmikronizowanej podawana doustnie w dawce 1000 mg na dobę.

Komparatory

Populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylną:

- odstępianie od leczenia farmakologicznego (OLF),
- hydroksyetylorutozyd (HR).

Populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi:

- odstępianie od leczenia farmakologicznego (OLF),
- pentoksyfilina (PXF).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa, wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła niewydolność żylna to zespół objawów klinicznych związanych z wieloczynnikową etiologią, doprowadzającą do trwałego zaburzenia odpływu krwi z żył kończyn dolnych. Objawy choroby związane są z nadciśnieniem żylnym i zaburzeniami odpływu krwi żyłnej. [1]

Do objawów PNŻ zalicza się:

- żylaki (teleangiektazje, siateczkowate poszerzenia żyłne, perły żylakowe),
- obrzęki kończyn dolnych (żylna-limfatyczne),
- rumień,
- sinicę,
- dolegliwości bólowe,
- uczucie ciężkości nóg,
- nocne kurcze mięśni,
- zespół niespokojnych nóg,
- świąd, mrowienie, pieczenie skóry kończyn dolnych,
- w końcowym etapie *lipodermatosclerosis*, zmiany troficzne i uszkodzenia skóry. [1]

Niezależnie od pierwotnej przyczyny warunkującej rozwój PNŻ, procesy patofizjologiczne zachodzące w jej przebiegu mogą doprowadzić do rozwoju owrzodzeń żylnych, które są objawem zaawansowanej niewydolności w układzie żylnym [1]. Najbardziej rozpowszechnioną klasyfikacją przewlekłej niewydolności żyłnej jest skala CEAP (Tabela 1), umożliwiająca ocenę objawów klinicznych (C), etiologii (E), lokalizacji anatomicznej (A) i przyczyn patofizjologicznych (P) przewlekłej niewydolności żyłnej, a także pozwalająca liczbowo określić stopień zaawansowania choroby (w postaci skali punktowej). [1]

Tabela 1.
Klasyfikacja CEAP

Klasa	Opis
Objawy kliniczne (C)	
0	zmiany niewidoczne i niewyczuwalne
1	teleangiektazje i żylaki siateczkowate
2	żylaki
3	obrzęk
4	zmiany skórne (A: przebarwienie, wyprysk, B: lipodermatosclerosis)
5	wygojone owrzodzenie
6	czynne owrzodzenie

Klasa		Opis		
Etiologia (E)				
E_C		zespoły wrodzone		
E_P		zmiany pierwotne o nieznanym przyczynie		
E_S		zmiany nabyte (wtórne) ze znanych przyczyn		
Lokalizacja anatomiczna (A)				
A_S	żyły powierzchowne	1 teleangiektazje i żylaki siatkowate		
		2 żyła odpiszczelowa powyżej kolana		
		3 żyła odpiszczelowa poniżej kolana		
		4 żyła odstrzałkowa		
		5 inne żyły powierzchowne		
A_D	żyły głębokie	6 żyła główna dolna		
		7 żyła biodrowa wspólna		
		8 żyła biodrowa wewnętrzna		
		9 żyła biodrowa zewnętrzna		
		10 żyły miednicy		
		11 żyła udowa wspólna		
		12 żyła udowa głęboka		
		13 żyła udowa powierzchowna		
		14 żyła podkolanowa		
		15 żyły głębokie podudzia		
		16 żyły mięśniowe		
		A_P	żyły przesywające (perforatory)	17 żyły przesywające uda
				18 żyły przesywające podudzia
Przyczyny patofizjologiczne (P)				
P_R		reflaks		
P_O		niedrożność		
P_{R,O}		reflaks i niedrożność		

Nieleczona przewlekła niewydolność żylna prowadzi do rozwoju powikłań, do których zalicza się:

- zakrzepicę żylną i stany zapalne układu żylnego,
- krwotok z żyłaka,
- zakażenia (m.in.: róża i róża nawrotowa). [1]

PNŻ to choroba występująca powszechnie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się, w których dotyczy około 30-40% osób dorosłych. Choroba ta dotyczy prawie połowy dorosłych Polaków, w tym 51% kobiet i 38% mężczyzn. Występowanie żylaków stwierdza się średnio u 34% badanych (36% kobiet i 28% mężczyzn). [1]

Najcięższe stadium niewydolności żylniej, występujące w postaci przewlekłego owrzodzenia żylnego, sprawia nadal wiele trudności leczniczych i pielęgnacyjnych. Czynne owrzodzenie żylnie w poszczególnych krajach występuje u 0,5 do 3,5% populacji. W populacji polskiej czynne owrzodzenia stwierdza się u 0,5% dorosłych, natomiast leczone lub wygojone owrzodzenia u 1,5%. Nie zaobserwowano większej częstości występowania owrzodzeń żylnych wśród kobiet. [1]

Ryzyko rozwoju niewydolności żylniej wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 50. r.ż. Potwierdzają to wyniki badań przeprowadzone w USA, gdzie PNŻ dotyka 10% kobiet i 1% mężczyzn przed 30. r.ż., natomiast wśród osób w wieku 30–70 lat stwierdza się ją u 57% mężczyzn i 77% kobiet. Również w populacji polskiej, w grupie osób, które przekroczyły 50. r.ż., PNŻ dotyka więcej niż połowę badanych. Według większości badań, PNŻ dotyka kobiety zamiennie częściej – nawet 2–6 razy w porównaniu z mężczyznami. [1]

Wpływ ciąży na ryzyko powstania żylaków nie jest duży. Upatruje się go w działaniu hormonów, zwłaszcza progesteronu, na ściany żył, a także we wzroście objętości krwi krążącej w układzie żylnym oraz zmianach w układzie krzepnięcia krwi. U wielu kobiet żylaki uwidaczniają się tylko podczas ciąży i zanikają po porodzie. [1]

Otyłość i brak aktywności fizycznej zwiększają ryzyko rozwoju PNŻ, szczególnie u kobiet. Uważa się jednak, że zwiększona masa ciała jest raczej czynnikiem pogarszającym przebieg choroby niż jej pierwotną przyczyną. [1]

Inne czynniki predysponujące do rozwoju PNŻ to:

- czynniki genetyczne,
- długotrwała praca w pozycji stojącej lub siedzącej,
- obniżenie aktywności ruchowej prowadzące do spadku sprawności pompy mięśniowej,
- palenie tytoniu,
- niektóre leki, zwłaszcza hormonalne,
- zaburzenia w układzie krzepnięcia krwi (niedobór białek układu krzepnięcia, nowotwory). [1]

Leczenie przewlekłej niewydolności żylniej to proces obejmujący wiele elementów składających się na całościowe podejście do pacjenta. Głównym celem leczniczym jest obniżenie lub zniesienie nadciśnienia żylnego, które leży u podstaw PNŻ. W ramach leczenia przewlekłej niewydolności żylniej kończyn dolnych wyróżnia się leczenie zachowawcze oraz leczenie inwazyjne. [1]

W skład leczenia zachowawczego wchodzi:

- zmiana stylu życia,
- kompresjoterapia:
 - opaski uciskowe,
 - pończochy uciskowe,
 - masaż pneumatyczny przerywany i sekwencyjny,
- drenaż limfatyczny,

- farmakoterapia. [1]

1.3. Interwencja oceniana

Diosmina należy do grupy leków ochraniających ścianę naczyń (kod ATC: C 05 CA 03). [1]

Diosmina zwiększa napięcie żyłne i działa ochronnie na naczynia. Na poziomie naczyń żylnych zmniejsza rozszerzalność żył oraz zastój żylny. Na poziomie mikrokrążenia zmniejsza zaś przepuszczalność włośniczek. Optymalny efekt terapeutyczny zaobserwowano przy dawce 1000 mg na dobę. Po podaniu doustnym, diosmina wchłania się z przewodu pokarmowego i w postaci zmetabolizowanej jest wydalana głównie z kałem i moczem (14%). [1]

Kontrolowane badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzone w celu zbadania aktywności substancji czynnej na hemodynamikę żylną, potwierdziły jej właściwości farmakologiczne. [1]

Wpływ na napięcie naczyń żylnych: diosmina zwiększa napięcie naczyń żylnych: żylna pletyzmografia okluzyjna wykazała skrócenie czasu opróżniania naczynia żylnego. [1]

Wpływ na mikrokrążenie: kontrolowane badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazały statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy efektami terapeutycznymi u pacjentów przyjmujących diosminę i placebo. [1]

Produkt leczniczy zwiększa wytrzymałość układu kapilarnego, szczególnie u pacjentów wykazujących podwyższoną kruchość naczyń. [1]

Wskazania do stosowania:

- Leczenie objawów przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych takich jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki.
- Leczenie owrzodzeń w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych jako uzupełnienie innych metod terapii.
- Leczenie objawowe w przypadku nasilenia dolegliwości związanych z żylakami odbytu (hemoroidy). [1]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 26.02.2014 [1]

Status refundacyjny: Preparat Diohespan to lek wydawany na receptę, obecnie nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce [1].

1.4. Komparatory

Wyboru komparatorów dokonano w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [1].

Przy wyborze komparatorów dla diosminy zmikronizowanej 1000 mg (DZ/1000) w leczeniu objawów przewlekłej niewydolności żylną (uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki) oraz w leczeniu owrzodzeń żylnych uwzględniono przede wszystkim:

- istniejącą praktykę kliniczną,
- dostępność leczenia w Polsce,
- wytyczne i standardy postępowania (zarówno polskie, jak i zagraniczne),
- charakterystyki opcji leczniczych uwzględnionych jako potencjalne komparatory dla DZ/1000.

W ramach analizy problemu decyzyjnego do grona potencjalnych komparatorów dla DZ/1000 zaliczono:

- leczenie inwazyjne (objawy PNŻ, OŻ),
- zmianę trybu życia (objawy PNŻ, OŻ),
- kompresjoterapię (objawy PNŻ, OŻ),
- fizjoterapię (objawy PNŻ, OŻ),
- leczenie miejscowe owrzodzeń żylnych (OŻ),
- leczenie farmakologiczne oddziałujące na naczynia krwionośne (objawy PNŻ, OŻ).

Połączenie zmiany trybu życia, kompresjoterapii oraz fizjoterapii jest standardową metodą postępowania u wszystkich chorych (ang. *best standard care*, BSC) i stanowi leczenie uzupełniające wobec farmakoterapii oraz leczenia inwazyjnego. W przypadku owrzodzeń jako leczenie wspomagające stosowane jest także tzw. leczenie miejscowe, polegające na oczyszczeniu rany oraz stosowaniu opatrunków specjalistycznych. Zarówno w przypadku leczenia objawów podmiotowych przewlekłej niewydolności żylną, jak i owrzodzeń żylnych opisane powyżej postępowanie terapeutyczne stosowane jest równoległe w stosunku do farmakoterapii. W związku z powyższym wymienione metody rozumiane jako BSC nie są komparatorem dla DZ/1000 w leczeniu objawów PNŻ oraz owrzodzeń żylnych.

Z uwagi na specyfikę leczenia inwazyjnego oraz zaawansowane stadia choroby, w których jest stosowane, nie stanowi ono komparatora dla Diohespanu.

Jako potencjalne komparatory dla diosminy stosowanej w leczeniu objawów PNŻ oraz w leczeniu owrzodzeń żylnych rozważano leki oddziałujące na naczynia krwionośne zarejestrowane na terytorium Polski o kategorii dostępności Rp (leki wydawane na receptę). Są to hydroksyetylorutozyd, dobesyłan wapnia, sulodeksyd, eskulina oraz pentoksyfilina.

Mając na uwadze zalecenia zawarte w wytycznych dotyczących terapii PNŻ oraz owrzodzeń żylnych, a także biorąc pod uwagę specyfikę działania rozważanych substancji czynnych, ostatecznie wybrano do analizy następujące komparatory:

- hydroksyetylorutozyd – dla populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylniej
- pentoksyfilinę – dla populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi.
- odstąpienie od leczenia farmakologicznego – dla obu analizowanych populacji.

Uwzględnione komparatory (HR, PXF) nie są finansowane ze środków publicznych. Z tego względu podstawowym komparatorem w analizie jest odstąpienie od leczenia farmakologicznego, natomiast HR i PXF stanowią dodatkowe komparatory.

1.4.1. Hydroksyetylorutozyd

Hydroksyetylorutozyd należy do leków chroniących naczynia żyłne, stabilizujących ścianę naczyń (kod ATC: C05 CA 54). [1]

Działanie farmakodynamiczne o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów zostało wykazane w różnych badaniach in vitro i in vivo. W badaniach na zdrowych ochotnikach lub pacjentach z przewlekłą niewydolnością żylną mogą pojawić się następujące efekty farmakodynamiczne po zastosowaniu o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów:

- zmniejszenie przepuszczalności kapilar,
- zmniejszenie refluksu żylnego – tętniczego,
- przyspieszenie czasu wypełnienia żylnego,
- zwiększenie przezskórnego tlenowego ciśnienia. [1]

Wszystkie te objawy są zgodne z pierwotnym działaniem o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów na śródbłonek mikronaczyń, czego wynikiem jest zmniejszenie obrzęku. [1]

Na poziomie komórkowym może wystąpić zdolność o-(β -hydroksyetylo)-rutozydów do ochrony ściany żylniej przed oksydacyjnym atakiem aktywnych komórek krwi oraz powinowactwo do śródbłonek kapilar i żył. [1]

Wskazania do stosowania:

- Leczenie objawowe przewlekłej niewydolności żylniej (żylaków podudzi).
- Zmniejszenie obrzęków oraz łagodzenie objawów podmiotowych takich jak: zaburzenia czucia, mrowienie, bóle i skurcze mięśni, uczucie ciężkich, spuchniętych i bolących nóg.
- Wspomaganie kompresjoterapii (np. rajstopy uciskowe) w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej.
- Leczenie objawowe hemoroidów oraz pomocniczo w mikroangiopatiach w przebiegu cukrzycy.

Status refundacyjny: Jedynym preparatem dostępnym w Polsce zawierającym hydroksyetylorutozyd jest Venoruton. Część opakowań ma kategorię OTC, jednakże niektóre opakowania są dostępne jedynie na receptę. [2] Venoruton nie jest obecnie refundowany w Polsce. [3]

1.4.2. Pentoksyfilina

Pentoksyfilina należy do leków rozszerzających naczynia obwodowe (kod ATC: C 04 AD 03). [1]

Pentoksyfilina zwiększa zaburzoną elastyczność erytrocytów i hamuje ich agregację, zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza stężenie fibrynogenu, przyleganie leukocytów do śródbłonna, aktywację leukocytów i następne uszkodzenia śródbłonna oraz zmniejsza lepkość krwi. [1]

Pentoksyfilina poprawia mikrokrążenie dzięki zwiększeniu płynności krwi i działaniu przeciwzakrzepowemu. [1]

Wskazania do stosowania:

- Zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego i tętniczo-żylnego spowodowane miażdżycą, cukrzycą, a także zaburzenia pochodzenia zapalnego lub czynnościowego; chłamanie przestankowe lub bóle spoczynkowe, angiopatia cukrzycowa, zarostowa choroba naczyń tętniczych, zmiany troficzne (zespół pozakrzepowy, owrzodzenie podudzi, zgorzel), angioneuropatie.
- Zaburzenia krążenia w obrębie gałki ocznej (ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w obrębie siatkówki i naczyniówki oka).
- Stany niedokrwienia mózgu (stany po udarze mózgu, zaburzenia czynności mózgu pochodzenia naczyniowego z objawami takimi, jak brak koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia pamięci itp.). [1]

Status refundacyjny: Wszystkie preparaty zawierające pentoksyfilinę dostępne w Polsce są wydawane jedynie na receptę, żaden z nich nie jest obecnie refundowany. [2, 3]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną dla grupy pacjentów z owrzodzeniami żylnymi oraz dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną. Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa diosminy w postaci dawce identycznej jak ta występująca w leku Diohespan – 1000 mg (diosmina zmikronizowana) podawane pacjentom raz dziennie. W związku z tym w analizie efektywności klinicznej porównano efektywność kliniczną MPFF (zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa, zawierająca 450 mg zmikronizowanej diosminy oraz 50 mg zanieczyszczeń diosminy w przeliczeniu na hesperydynę w podwójnej dawce odpowiadającej Diohespanowi 1000) względem OLF bądź względem aktywnych komparatorów.

W populacji pacjentów z **przewlekłą niewydolnością żylną** wykazano istotne statystycznie różnice między MPFF a OLF w zakresie punktów końcowych takich jak: zmiana obwodu łydki, zmiana obwodu kostki, ustąpienie lub złagodzenie uczucia ciężkości nóg, czy ustąpienie lub złagodzenie bólu (

Tabela 2). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między MPFF a HR.

W populacji pacjentów z **owrzodzeniami żylnymi** dla porównania diosminy z OLF wykazano istotne statystycznie różnice m.in. w zakresie odsetka pacjentów z całkowitym wyleczeniem owrzodzenia (OR = 2,45 [1,38; 4,35] po 8 tygodniach, OR = 2,70 [1,77; 4,13] po 24 tygodniach) oraz w częstości występowania działań niepożądanych (OR = 1,77 [1,02; 3,07]) – Tabela 3. W porównaniu pośrednim diosminy z pentoksyfiliną nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami. W przypadku porównań, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych ocenianych w badaniach randomizowanych, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (DZ/1000 vs PXF oraz DZ/1000 vs HR), zgodnie z obowiązującymi wytycznymi oceny technologii medycznych [4].

W sytuacji gdy badania kliniczne wskazują na istotne różnice w efektach klinicznych, ocenę opłacalności – zgodnie w wytycznymi – należy przeprowadzić w formie analizy kosztów-użyteczności.

Dla populacji pacjentów z PNŻ nie odnaleziono danych pozwalających ocenić wpływ objawów choroby, w tym punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej, na jakość życia. Zgodnie z wynikami badania Carradice 2011 [5] stadia C2 i C3 PNŻ (w skali CEAP) cechują się podobną użytecznością, a jej spadek dla tych stadiów względem braku choroby wynosi -0,07. Początkowe stadia PNŻ nie mają zatem dużego wpływu na jakość życia. Ponadto oceniane interwencje nie wpływają na oczekiwaną długość życia. Dwa powyższe fakty świadczą o braku zasadności przeprowadzania analizy opłacalności w formie analizy kosztów-użyteczności (dla PNŻ). Wniosek ten podpira ponadto brak dotychczas opublikowanych badań, w których dokonywano by takiej oceny (odnaleziono wyłącznie analizy kosztów-użyteczności dla owrzodzeń żylnych). Wobec powyższego analizę ekonomiczną w populacji PNŻ dla porównania diosminy z OLF przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z wyleczonymi i niewyleczonymi owrzodzeniami wskazują, że niewygojone owrzodzenie wiąże się z obniżeniem jakości życia o 0,11-0,15 w stosunku do wygojonego owrzodzenia (por. rozdz. 3.3). Tak znaczące różnice w jakości życia potwierdzają zasadność przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności dla populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi, jeżeli porównywane interwencje różnią się w zakresie odsetka pacjentów z wyleczonym owrzodzeniem.

Tabela 2.
Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej – przewlekła niewydolność żylna

Punkt końcowy ^a	MPFF vs OLF	MPFF vs HER ^b
Zmiana obwodu łydki [mm] (4 tyg)	MD = -2,30 [-3,69; -0,91]	MD = 4,96 [0,83; 9,09]
Zmiana obwodu łydki [mm] (8 tyg)	MD = -4,80 [-6,61; -2,99]	-
Zmiana obwodu kostki [mm] (4 tyg)	MD = -3,60 [-5,01; -2,19]	MD = 1,84 [-0,94; 4,61]
Zmiana obwodu kostki [mm] (8 tyg)	MD = -5,90 [-7,75; -4,05]	-

Punkt końcowy ^a	MPFF vs OLF	MPFF vs HER ^b
Zmiana objętości stopy [ml]	p < 0,001	-
Zmiana objętości nogi [ml]	bd	-
Ustąpienie lub złagodzenie ciężkości nóg (%)	OR = 4,20 [1,95; 9,03]	-
Zmniejszenie uczucia ciężkości nóg [pkt]	WMD = -0,65 [-0,85; -0,45]	-
Ustąpienie lub złagodzenie obrzęku kończyn dolnych (%)	OR = 3,24 [1,41; 7,43]	-
Zmniejszenie opuchnięcia [pkt.]	MD = -0,80 [-1,00; -0,60]	-
Ustąpienie lub złagodzenie nocnych kurczów (%)	OR = 1,88 [0,81; 4,34]	-
Zmniejszenie nocnych kurczów [pkt.]	MD = -0,40 [-0,68; -0,12]	-
Ustąpienie lub złagodzenie bólu (%)	OR = 2,79 [1,26; 6,18]	-
Zmniejszenie bólu [pkt]	MD = -0,30 [-0,50; -0,10]	-
Ustąpienie lub złagodzenie dyskomfortu funkcjonalnego (%)	OR = 3,69 [1,81; 7,52]	-
Ustąpienie lub złagodzenie parestezji (%)	OR = 1,96 [0,87; 4,41]	-
Zmniejszenie parestezji [pkt]	MD = -0,10 [-0,38; 0,18]	-
Ustąpienie lub złagodzenie uczucia gorąca (%)	OR = 1,73 [0,83; 3,59]	-
Zmniejszenie uczucia gorąca	MD = -0,40 [-0,68; -0,12]	-
Ustąpienie lub złagodzenie zaczerwienienia/zasinienia (%)	OR = 1,96 [0,87; 4,41]	-
Zmniejszenie zaczerwienienia/zasinienia [pkt]	MD = -0,25 [-0,45; -0,05]	-
Złagodzenie zmęczenia (%)	OR = 3,79 [0,75; 19,04]	-
Poprawa objawów choroby (ocena ogólna) (%)	OR = 1,60 [0,70; 3,66]	-
Zmniejszenie objawów choroby [pkt.]	bd	-
Ustąpienie lub złagodzenie objawów zespołu troficznego (%)	OR = 23,59 [7,94; 70,13]	-
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra lub bardzo dobra) (%)	OR = 6,16 [3,69; 10,28]	-
Ocena ogólna leczenia wg pacjenta (terapia dobra lub doskonała) (%)	OR = 1,81 [0,77; 4,28]	-
AE ogółem (%)	OR = 0,72 [0,28; 1,81]	-
AE prowadzące do utraty z badania (%)	OR = 0,49 [0,12; 2,00]	-

a) okres interwencji wynosił 8 tygodni (oprócz przypadków gdzie zaznaczono krótszy okres); b) porównanie pośrednie wykonane dla dwóch punktów końcowych

Tabela 3.
Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej – owrzodzenia żyłne

Punkt końcowy	MPFF vs OLF	MPFF vs PXF ^a
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm (8 tyg)	OR = 2,45 [1,38; 4,35]	1,19 [0,43; 3,26]
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm (24 tyg)	OR = 2,70 [1,77; 4,13]	1,03 [0,51; 2,10]
Hospitalizacje	OR = 0,72 [0,41; 1,27]	-
Ogólna ocena leczenia wg lekarza	OR = 3,39 [1,55; 7,44]	-

Punkt końcowy	MPFF vs OLF	MPFF vs PXF^a
Ogólna ocena leczenia wg pacjenta	OR = 1,88 [0,86; 4,12]	-
Objawy: ból	NS	-
Objawy: dyskomfort	MD = -26,50, p <0,01	-
Objawy: nocne kurcze	NS	-
Objawy: uczucie ciężkich nóg	NS	-
AE ogółem	1,77 [1,02; 3,07]	1,62 [0,69; 3,82]
AE związane z leczeniem	0 vs 0	-

AE – działania niepożądane
a) porównanie pośrednie

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), analizy minimalizacji kosztów (CMA) i analizy kosztów-konsekwencji:

- populacja pacjentów z PNŻ
 - DZ/1000 vs OLF – analiza kosztów-konsekwencji,
 - DZ/1000 vs HR – CMA,
- populacja pacjentów z OŻ
 - DZ/1000 vs OLF – CUA,
 - DZ/1000 vs PXF – CMA.

W przypadku **analizy kosztów-użyteczności** koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju owrzodzeń żylnych w rocznym horyzoncie czasowym. Opis modelu zastosowanego w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 2.2.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się zwykle w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY, *quality-adjusted life year*). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od ustalonego progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Analiza minimalizacji kosztów polega na oszacowaniu i porównaniu kosztów rozważanych schematów terapeutycznych.

Analiza kosztów-konsekwencji polega na zestawieniu kosztów i wyników zdrowotnych rozważanych schematów terapeutycznych.

2.2. Struktura modelu dla owrzodzeń żylnych

Przebieg przewlekłej niewydolności żylny z owrzodzeniami modelowano za pomocą kohortowego modelu Markowa o długości cyklu równej 1 miesiąc. Strukturę i założenia modelu skonfrontowano z opublikowanymi modelami ekonomicznymi dotyczącymi tej jednostki chorobowej [6–11]. Uzyskano wysoką zgodność z porównywanymi modelami.

Stany modelu odpowiadają stanom zdrowia pacjentów leczonych z powodu owrzodzeń żylnych i obejmują:

- niewygojone owrzodzenie (leczenie),
- wygojone owrzodzenie,
- niewygojone owrzodzenie (brak leczenia).

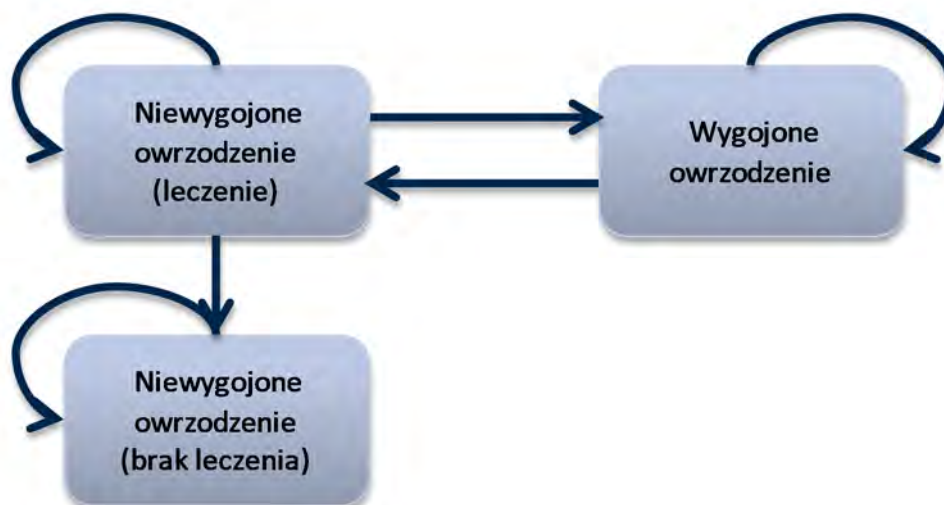
W chwili rozpoczęcia symulacji pacjenci znajdują się w stanie „niewygojone owrzodzenie (leczenie)” i rozpoczynają terapię interwencją ocenianą lub komparatorem. W kolejnych cyklach pacjenci przemieszczają się między stanami zgodnie z przyjętymi prawdopodobieństwami przejść. Dopuszcza się możliwość wyleczenia owrzodzenia, nawrotu owrzodzenia lub przerwania terapii (definitywnego) przed uzyskaniem wyleczenia. Założono, że po przerwaniu terapii nie ma możliwości jej wznowienia. Jest to założenie konserwatywne, gdyż pacjenci, którzy przegrali terapię nie mają szans na poprawę stanu zdrowia, a co za tym idzie w przypadku terapii diosminą dla części pacjentów utracona zostaje potencjalna korzyść związana z prowadzeniem bardziej skutecznej terapii w porównaniu z OLF.

Każdemu stanowi przypisano użyteczność oraz koszty związane z występowaniem owrzodzenia.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono założenia dotyczące efektywności terapii (rozd. 2.7), użyteczności (rozd. 2.7), i kosztów (rozd. 2.8).

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat modelu dla owrzodzeń żylnych



Model utworzono wykorzystując język programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel®. pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 4).

Tabela 4.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
Deterministic results	Zestawienie wyników ków analizy deterministycznej. (wyniki analizy dla OŻ)
PSA results	Zestawienie wyników ków analizy probabilistycznej.
Chronic venous disease	Wyniki analizy dla PNŻ

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 3 sekcje, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Diosmin costs* – umożliwia określenie cen opakowań preparatu Diohespan.
- *Venous ulcers* – umożliwia określenie parametrów dotyczących owrzodzeń żylnych.

- *Comparison* – umożliwia określenie porównywanych interwencji.
- *Drug efficacy* – umożliwia ustalenie wartości danych dotyczących efektywności ocenianych interwencji.
- *Utility and costs parameters* – umożliwia wybór sposobu modelowania użyteczności wyróżnionych w analizie stanów zdrowia oraz ustalenie sposobu naliczania kosztów jednostkowych poszczególnych świadczeń.
- *Other parameters* – umożliwia ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak perspektywa analizy, liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY.
- *Chronic venous disease* – umożliwia określenie parametrów dotyczących przewlekłej niewydolności żylniej.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią:

- pacjenci z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych, takimi jak: uczucie ciężkości nóg, ból nóg, nocne kurcze, obrzęki oraz
- pacjenci z owrzodzeniami w przebiegu niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych.

2.4. Porównywane interwencje

Populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylniej

Opłacalność diosminy w populacji pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności krążenia żylnego kończyn dolnych oceniona została w porównaniu z:

- odstąpieniem od leczenia farmakologicznego,
- hydroksyetylorutozydem.

Populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi

Opłacalność diosminy w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi oceniona została w porównaniu z:

- odstąpieniem od leczenia farmakologicznego,
- pentoksyfiliną.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy. Przeprowadzono również analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, jej wyniki przedstawiono w aneksie (rozd. 13).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę kosztów-użyteczności dla owrzodzeń żylnych przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Dostępne dane kliniczne dotyczące przewlekłej niewydolności żylny obejmują maksymalnie 24 tygodnie leczenia [12]. W tym okresie owrzodzenie wyleczono średnio u 65% pacjentów leczonych DZ/1000, w związku z tym wyniki te ekstrapolowano na dłuższy, roczny, horyzont. Przyjęcie zbyt długiego horyzontu czasowego skutkowałoby większą niepewnością wyników ze względu na brak wiarygodnych oszacowań długoterminowej skuteczności dla porównywanych interwencji. W odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących owrzodzeń żylnych horyzont czasowy wynosił od 18 tygodni do 1 roku, w jednej z analiz zastosowano horyzont dożywotni [6–11].

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Okres ten odpowiada przeciętnej długości terapii diosminą w PNŻ raportowanej w polskim badaniu ankietowym Chudek 2008 [13]. W przypadku porównania interwencji nie różniących się pod względem efektów mogących mieć wpływ na odległe wyniki zdrowotne, modelowanie choroby w długim horyzoncie nie ma najczęściej wartości dodanej.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [12].

W przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, zatem nie przeprowadzono modelowania, a jedynie zestawiono koszty i wyniki zdrowotne związane z zastosowaniem analizowanej interwencji i jej komparatorów (uzasadnienie przyjęcia takiej metodyki przedstawiono w rozdziale 1.5).

W przypadku pacjentów z owrzodzeniami żylnymi głównym punktem końcowym uwzględnionym w analizie były odsetki pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem po 24 tygodniach leczenia. Dodatkowo uwzględniono zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania, na podstawie których określono prawdopodobieństwo przerwania terapii (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1).

Dodatkowo uwzględniono możliwość wystąpienia nawrotu owrzodzenia. Dane dotyczące prawdopodobieństwa nawrotu uzyskano z badań odnalezionych w ramach przeszukania doniesień naukowych przeprowadzonego w sposób niesystematyczny (rozdział 3.1).

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania doniesień naukowych (rozdział 3.3).

2.8. Koszty

W związku z przyjętą perspektywą analizy uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów w związku z leczeniem PNŻ i OŻ. W obliczeniach wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- pozostałe koszty:
 - koszty hospitalizacji,
 - koszty chirurgicznego oczyszczenia rany,
 - koszty plastrów bioaktywnych,
 - koszty antybiotykoterapii,
 - koszty wizyt specjalistycznych.

Koszty leków oceniono na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego i danych sprzedażowych, jako że leki uwzględnione w analizie nie są obecnie refundowane. Koszty stanów zdrowia określono na podstawie danych NFZ. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.4.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało istotnego wpływu na wyniki analizy.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość 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. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **119 577 zł**. [15, 16]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 200 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tylko dla analizy kosztów-użyteczności) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (119 577 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ilorazu szans przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających różnice w użytecznościach przyjęto rozkład beta [17].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. Jednokierunkowe analizy wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich porównań, zarówno dla tych opartych na analizie kosztów-użyteczności, jak i minimalizacji kosztów.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- efektywności terapii,
- prawdopodobieństwa nawrotów,
- przerywania terapii,
- czasu trwania terapii,
- użyteczności,
- kosztów terapii.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Efektywność interwencji – owrzodzenia żyłne

W rozdziale przedstawiono dane, na podstawie których określono parametry modelu dla owrzodzeń żylnych dotyczące efektywności:

- skuteczność terapii placebo po 24 tygodniach – na podstawie przeglądu systematycznego doniesień naukowych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (rozdz. 3.1.1),
- ilorazy szans dla terapii DZ/1000 i PXF – na podstawie przeglądu systematycznego literatury przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (rozdz. 3.1.1),
- prawdopodobieństwo nawrotu owrzodzenia – na podstawie niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych (rozdz. 3.1.2),
- odsetek pacjentów przerywających terapię – na podstawie przegląd systematyczny doniesień naukowych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej (rozdz. 3.1.3).

3.1.1. Skuteczność terapii

Oceny efektywności interwencji dokonano w oparciu o przegląd systematyczny doniesień naukowych przeprowadzony w ramach analizy klinicznej [12]. W analizie klinicznej dla owrzodzeń żylnych zidentyfikowano jedynie badania porównujące MPFF lub PXF z placebo, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MPFF vs PXF. Głównym punktem końcowym analizowanym w ramach przeglądu systematycznego było całkowite wyleczenie owrzodzenia o powierzchni ≤ 10 cm². W odnalezionych badaniach raportowano wyniki dla tego punktu końcowego w 8- i 24-tygodniowym okresie obserwacji. Na podstawie raportowanych wyników wyznaczono ilorazy szans (*odds ratio*, OR) dla MPFF i PXF względem placebo. Dodatkowo dokonano porównania pośredniego MPFF i PXF, uzyskane wyniki porównania pośredniego nie wskazały na istotnych statystycznie różnic.

Wyniki analizy wykazały istotną statycznie przewagę MPFF nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej powierzchni ≤ 10 cm² zarówno w 8-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 5). Wykazano również istotną statycznie przewagę PXF nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowicie wygojonym owrzodzeniem o wyjściowej powierzchni ≤ 10 cm² w 24-tygodniowym okresie interwencji, natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w 8-tygodniowym okresie interwencji (Tabela 6).

Tabela 5.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF – liczba pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami

Badanie	OI [tyg.]	MPFF	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†
		n/N (%)	n/N (%)			
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm						
Gliński 1999	8	9/71 (13)	5/69 (7)	1,86 [0,59; 5,85]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd
Guilhou 1997	8	14/44* (32)	6/47* (13)	3,19 [1,10; 9,26]	NNT = 6 [3; 44]	0,028 ^a
Roztocil 2003	8	22/82* (27)	9/68 (13)	2,40 [1,02; 5,65]	NNT = 8 [4; 94]	0,04
Metaanaliza	8	45/197 (23)	20/184 (11)	2,45 [1,38; 4,35]	NNT = 9 [6; 22]	0,79
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm						
Gliński 1999	24	33/71 (46)	19/69 (28)	2,29 [1,13; 4,62]^b	NNT = 6 [3; 31]	<0,05
Roztocil 2003	24	53/82* (65)	28/68* (41)	2,61 [1,35; 5,06]	NNT = 5 [3; 13]	0,004
Saveljev 2002	24	54/62 (87)	40/62 (65)	3,71 [1,50; 9,19]	NNT = 5 [3; 13]	bd
Zuccarelli 2004	24	53/103 (51)	54/99 (55)	0,88 [0,51; 1,54]	-0,03 [-0,17; 0,11]	bd
Metaanaliza ^c	24	140/215 (65)	87/199 (44)	2,70 [1,77; 4,13]	NNT = 5 [4; 8]	0,71

BLF – brak leczenia flebotropowego

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego.

a) Wynik analizy PP p = 0,048.

b) Raportowany przez autorów badania OR = 2,3 [1,1; 4,6].

c) Zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości ze względu na istotną statystycznie heterogeniczność wyniku (p = 0,02), której potencjalnym źródłem było badanie Zuccarelli 2004, w którym obserwowano odwrotny kierunek wnioskowania niż w pozostałych badaniach. Wynik metaanalizy uwzględniający badanie Zuccarelli 2004 to OR = 2,00 [1,05; 3,82]; NNT = 7 [4; 46].

Tabela 6.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF – liczba pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami

Badanie	OI [tyg.]	PXF	PLC	OR [95%CI]	RD / NNT [95%CI]	p/TH†
		n/N (%)	n/N (%)			
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm						
Colgan 1990	8	bd* (16)	bd* (13,6)	bd	bd	bd
Falanga 1999 ^a	8	18/41 (44)	10/45 (22)	2,74 [1,08; 6,98]	NNT = 5 [3; 45]	bd
Schurmann 1986	8	2/12 (17)	3/12 (25)	0,60 [0,08; 4,45]	-0,08 [-0,41; 0,24]	bd
Metaanaliza	8	20/53 (38)	13/57 (23)	2,06 [0,90; 4,71]	0,15 [-0,02; 0,32]	0,18
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm						
Belcaro 2002	24	55/82* (67)	24/78* (31)	4,58 [2,36; 8,92]	NNT = 3 [2; 5]	<0,05
Colgan 1990	24	23/38* (61)	12/42* (29)	3,83 [1,51; 9,75]^b	NNT = 4 [2; 9]	bd
Dale 1999	24	65/101 (64)	52/99 (53)	1,63 [0,93; 2,88]	0,12 [-0,02; 0,25]	NS
Falanga 1999 ^a	24	31/41 (76)	29/45 (64)	1,71 [0,67; 4,37]	0,11 [-0,08; 0,30]	bd
Metaanaliza ^b	24	174/262 (66)	117/264 (44)	2,62 [1,49; 4,62]	NNT = 5 [3; 12]	0,08

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; * - oznacza wyleczenie owrzodzenia referencyjnego

a) Wyjściowa średnia powierzchnia owrzodzenia wynosiła MPFF: 11 cm² vs PLC: 10 cm².

b) Prawdopodobną przyczyną heterogeniczności jest łączna analiza danych dla wyleczenia owrzodzenia referencyjnego oraz wyleczenia wszystkich owrzodzeń. Wynik analizy wrażliwości uwzględniającej badania, w których raportowano wyleczenie owrzodzenia referencyjnego wynosił OR = 4,32 [2,51; 7,42], NNT = 3 [3; 5], natomiast uwzględniająca badania, w których raportowano wyleczenie wszystkich owrzodzeń wynosiła OR = 1,65 [1,02; 2,68], NNT = 9 [5; 190].

Skuteczność placebo określono na podstawie wyników wszystkich badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, zarówno porównujących PLC z MPFF, jak i PLC i PXF. Skuteczność leczenia farmakologicznego określono względem placebo na podstawie parametrów ilorazów szans z metaanaliz. Założono, że skuteczność terapii odpowiada wynikom uzyskanym dla 24-tygodniowego okresu interwencji. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krańców przedziałów ufności dla ilorazu szans (Tabela 7).

Tabela 7.
Efektywność terapii – dane przyjęte w analizie podstawowej (owrzodzenia żyłne)

Interwencja	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	OR (SE)	Prawdopodobieństwo wyleczenia (SE)	OR – wariant minimalny	OR – wariant maksymalny
PLC	-	44,1% (2,1%)	-	-
DZ/1000	2,70 (0,63)	68,0%	1,77	4,13
PXF	2,62 (0,85)	67,0%	1,49	4,62

3.1.2. Prawdopodobieństwo nawrotu owrzodzeń

W żadnym z uwzględnionych w analizie klinicznej badań dla diosminy nie raportowano danych odnośnie częstości występowania nawrotów owrzodzeń [12]. Dane takie były natomiast zaprezentowane w jednym z badań dla pentoksyfiliny – Falanga 1999 [18]. W badaniu tym nie stwierdzono przypadków nawrotów owrzodzeń w grupie PXF, natomiast w grupie placebo wśród 45 pacjentów wystąpiły 2 nawroty. Wspomniane badanie obejmowało jednak wyłącznie 24-tygodniowy okres obserwacji (w tym czas leczenia owrzodzenia), przez co wnioskowanie o częstości występowania nawrotów owrzodzeń w dłuższym okresie związane jest ze znaczną niepewnością.

Publikacji prezentujących dane dotyczące częstości występowania nawrotów owrzodzeń poszukiwano w ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych (szczegóły w rozdziale 13.3). Analizowano w szczególności założenia odnośnie występowania nawrotów przyjmowane w odnalezionych analizach ekonomicznych. Odpowiednie badania identyfikowane były na podstawie referencji zamieszczonych w odnalezionych publikacjach.

Dodatkowo w analizie uwzględniono badania zidentyfikowane na podstawie informacji zawartych w dwóch systematycznych przeglądach doniesień naukowych – Nelson 2011 [19] oraz Kapp 2008 [20]. W ramach opracowania Nelson 2011 systematycznie poszukiwano badań oceniających skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu owrzodzeń, a jednym z analizowanych aspektów skuteczności było zapobieganie występowaniu nawrotów owrzodzeń. Praca Kapp 2008 poświęcona została w całości problemowi zapobiegania występowaniu nawrotów owrzodzeń (w tym: częstości występowania nawrotów).

Opcje terapeutyczne uwzględnione w odnalezionych badaniach obejmowały kompresjoterapię oraz leczenie operacyjne. W żadnym ze zidentyfikowanych badań (z wyjątkiem opisanego wcześniej badania Falanga 1999) nie oceniano częstości występowania nawrotów u pacjentów stosujących leki uwzględnione w niniejszej analizie. W związku z tym, oraz ze względu na brak danych umożliwiających dokładne określenie sposobu leczenia i stosowanej profilaktyki wtórnej owrzodzeń w praktyce klinicznej, w celu określenia częstości występowania nawrotów owrzodzeń uwzględniano wszystkie badania, bez względu na oceniane w nich interwencje.

Ze względu na stosunkowo krótki horyzont czasowy niniejszej analizy – 1 rok – uwzględniano wyłącznie badania, dla których raportowano wyniki umożliwiające wyznaczenie częstości występowania nawrotów w rocznym okresie obserwacji. Biorąc pod uwagę wyższą częstość występowania nawrotów w pierwszych miesiącach po wyleczeniu owrzodzenia [21], uwzględnienie danych dla dłuższych okresów obserwacji (np. 3 lata, 5 lat) prowadziłyby do zaniżenia częstości występowania nawrotów owrzodzeń. W analizie uwzględniono wyłącznie dane z prac opublikowanych nie wcześniej niż w 1995 r.

Na podstawie zebranych danych wyznaczono średni odsetek pacjentów, u których w skali miesiąca występuje nawrót owrzodzenia. Założono, że odsetek pacjentów, u których w poszczególnych cyklach modelu występuje nawrót jest stały. Jednakowa wartość odsetka przyjęta została dla wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie.

Łącznie w analizie uwzględniono dane z 11 badań. Częstość występowania nawrotów w badaniach wynosiła od 0% do 28% w skali roku, co przekłada się na miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w zakresie 0-2,7%. Dane z uwzględnionych w analizie badań oraz oszacowaną na potrzeby analizy średnią częstość występowania nawrotów owrzodzeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Częstość występowania nawrotów owrzodzeń

Publikacja	Interwencja	Liczebność próby	Częstość występowania nawrotów	
			Rocznie (SE)	Miesięcznie ^a
Ashby 2014 [22]	2-warstwowe pończochy uciskowe	167	14,4%	1,3%
	4-warstwowe bandażowanie	176	23,3%	2,2%
Barwell 2004 [23]	Kompresjoterapia + leczenie operacyjne	214	12,0%	1,1%
	Kompresjoterapia	214	28,0%	2,7%
Falanga 1998 [24]	Kompresjoterapia	63	15,9%	1,4%
	Kompresjoterapia + preparaty ludzkiej skóry (HSE)	92	12,0%	1,1%
Franks 1995 [25]	Pończochy uciskowe	166	26,0%	2,5%
McDaniel 2002 [21]	Kompresjoterapia	99	24,0%	2,3%

Publikacja	Interwencja	Liczebność próby	Częstość występowania nawrotów	
			Rocznie (SE)	Miesięcznie ^a
Michaels 2009 [26]	Przeciwbakteryjne opatrunki zawierające srebro	95	11,6%	1,0%
	Nieprzylegające do ciała opatrunki	90	14,4%	1,3%
Nelson 2006 [27]	Pończochy uciskowe o wysokim stopniu ucisku	149	8,1%	0,7%
	Pończochy uciskowe o umiarkowanym stopniu ucisku	151	16,7%	1,5%
Vandongen 2000 [28]	Pończochy uciskowe	72	23,6%	2,2%
van Gent 2006 [29]	Kompresjoterapia + leczenie operacyjne	77	12,5%	1,1%
	Kompresjoterapia	72	18,1%	1,7%
Sybrandy 2001 [30]	Otwarte podpowięziowe przecięcie żył przeszzywających	19	0,0%	0,0%
	Endoskopowe podpowięziowe przecięcie żył przeszzywających	20	0,0%	0,0%
Zamboni 2003 [31]	Kompresjoterapia	24	8,0%	0,7%
	Leczenie operacyjne	23	4,4%	0,4%
Średnia			17,3% (0,85%)	1,6%

a) wartości wyznaczone na podstawie danych rocznych przy założeniu stałego odsetka pacjentów, u których występują nawroty w kolejnych miesiącach

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant zakładający zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu owrzodzenia. Przyjęte założenie jest równoznaczne z traktowaniem każdego przypadku nawrotu owrzodzenia jako nowego zdarzenia, podlegającego odrębnemu leczeniu.

3.1.3. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

W ramach analizy klinicznej określono częstość występowania działań niepożądanych w terapii owrzodzeń żylnych, w tym działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania [12]. Na podstawie odnalezionych danych określono miesięczny odsetek leczonych przerywających terapię. Ze względu na brak informacji o statystycznie istotnych różnicach dotyczących utraty z badania, wyznaczono wspólny odsetek dla wszystkich porównywanych interwencji (Tabela 9).

Tabela 9.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania

Interwencja	Badanie	Okres interwencji	n/N (%)	Odsetek miesięczny
MPFF	Roztocil 2003	24	2/82 (2,4)	0,45%
	Guilhou 1997	8	1/55 (1,8)	0,99%
OLF	Roztocil 2003	24	5/68 (7,4)	1,37%
	Guilhou 1997	8	3/52 (5,8)	3,18%
PXF	Dale 1999	24	6/101 (5,9)	1,10%
	Colgan 1990	24	3/38 (7,9)	1,48%
OLF	Dale 1999	24	3/99 (3,0)	0,56%
	Colgan 1990	24	7/42 (16,7)	3,25%
Średnia				1,32%

Wyznaczony odsetek pacjentów przerywających terapię jest względnie niski, ponadto przyczyny utraty z badania niekoniecznie odpowiadają rzeczywistym przyczynom przerywania terapii. W związku z tym, ze względu na ograniczoną wiarygodność wyznaczonego odsetka oraz prawdopodobnie niewielki jego wpływ na wyniki analizy, w analizie podstawowej założono brak przerywania terapii. W ramach analizy wrażliwości przyjęto odsetek przerywających terapię równy 1,32%.

Tabela 10.
Przerywanie terapii – dane przyjęte w analizie

	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Odsetek pacjentów przerywających terapię	0%	1,32%

3.2. Przeciętna długość terapii diosminą

W celu oszacowania kosztów terapii w ramach analizy minimalizacji kosztów (DZ/1000 vs PXF w OŻ oraz DZ/1000 vs OLF i DZ/1000 vs HR w PNŻ) określono czas trwania terapii porównywanymi komparatorami. Długość terapii diosminą ustalono na podstawie badania przeprowadzonego w populacji polskich chorych na PNŻ leczonych tym preparatem (Chudek 2008 [13]). Na podstawie tej wartości ustalono horyzont czasowy dla analizy minimalizacji kosztów.

Badanie Chudek 2008 miało charakter ankietowy i objęło 36 600 pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną leczonych diosminą. Celem badania była ocena tolerancji i skuteczności stosowania diosminy u chorych z PNŻ w codziennej praktyce klinicznej. Jednym z ocenianych parametrów był czas leczenia diosminą w zależności od stopnia zaawansowania choroby mierzonego w skali CEAP (Tabela 11). Na podstawie tych danych określono długość horyzontu czasowego analizy – jako średni czas terapii wśród pacjentów z poziomem zaawansowania PNŻ C0-C4 (C5-C6 dotyczy pacjentów z owrzodzeniami), wyrażony w pełnych miesiącach. W ramach analizy wrażliwości przyjęto skrajne wartości dla wszystkich poziomów zaawansowania (4-6 miesięcy).

Tabela 11.
Średni czas leczenia diosminą

Poziom zaawansowania	Odsetek pacjentów	Średni czas leczenia diosminą [miesiące] (SD)
C0	1%	4,1 (3,9)
C1	9%	3,9 (4,0)
C2	15%	4,3 (5,0)
C3	48%	4,7 (5,4)
C4	17%	5,0 (6,4)
C5	8%	5,4 (4,3)
C6	2%	5,6 (3,9)
Średnia (C0-C4)		5 (3)

Źródło: [13]

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym dla populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi uwzględniono następujące stany zdrowia:

- wygojone owrzodzenia żyłne,
- niewygojone owrzodzenie żyłne (leczenie),
- niewygojone owrzodzenie żyłne (brak leczenia)

W celu odnalezienia wartości użyteczności powyższych stanów przeszukano systematycznie bazę MEDLINE (przez PubMed [32]). Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 7 sierpnia 2014 r. Szczegółową strategię wyszukiwania publikacji zastosowaną w bazie MEDLINE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia (MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility)	6 876
#2	(((((venous insufficiency) OR venous disease) OR leg ulcer) OR leg ulcers) OR venous ulcer) OR venous ulcers	100 167
#3	#1 AND #2	54
Data przeszukania: 7 sierpnia 2014		

W ramach przeglądu systematycznego bazy MEDLINE odnaleziono 54 publikacje raportujące dane dotyczące jakości pacjentów z owrzodzeniem żylnym. Na podstawie lektury tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji 13 prac zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. Dziesięć pozycji zostało odrzuconych z powodu braku danych dotyczących użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie lub braku informacji o metodzie pomiaru jakości życia. Dodatkowo odszukano cztery

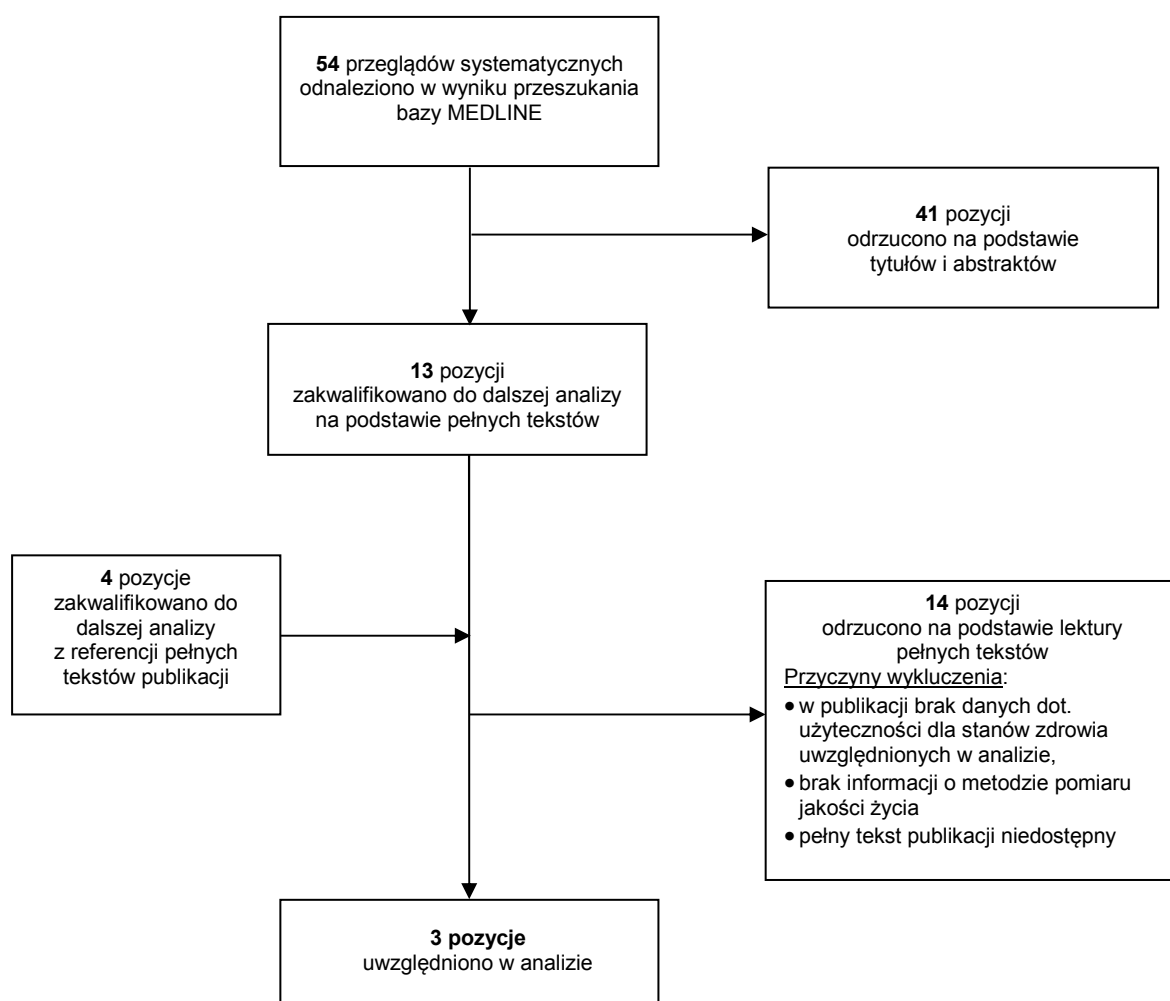
badania z referencji, przy czym dwa z nich zostały odrzucone z powodu braku dostępności pracy w formie pełnotekstowej, natomiast pozostałe dwie publikacje nie zawierały poszukiwanych danych dotyczących użyteczności.

Na etapie lektury pełnych tekstów publikacji badania włączano do dalszej analizy jeżeli spełniały następujące kryteria:

- oceniano jakość życia dla pacjentów z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia żylnego,
- jakość życia mierzono kwestionariuszem EQ-5D,
- przedstawiono dane dotyczące użyteczności rozważanych stanów zdrowia.

Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 3 publikacje (Iglesias 2006 [6], Korn 2002 [7] oraz Michaels 2009 [26]). Poniższy diagram przedstawia graficznie proces selekcji odnalezionych publikacji (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem żylnym



W publikacji Korn 2002 przedstawiono analizę kosztów-użyteczności wykorzystującą model Markowa dotyczącą oceny stosowania pończoch uciskowych u chorych z przewlekłym zastojem żylnym. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu określono na podstawie czterech badań dotyczących zależności między występowaniem owrzodzeń żylnymi a jakością życia. Dwa z nich nie były dostępne w wersji pełnotekstowej, przez co nie uzyskano szczegółowych informacji dotyczących metodyki wyznaczenia użyteczności.

Publikacja Michaels 2009 opisuje randomizowane badanie prospektywne i analizę ekonomiczną, w której porównano antybakteryjne opatrunki ze srebrem z nieprzylegającymi opatrunkami w leczeniu owrzodzeń żylnych. W badaniu tym mierzono jakość życia na początku leczenia, po 1, 3, 6 i 12 miesiącach, z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Badanie Iglesias 2006 zawiera opis probabilistycznego modelu Markowa opracowanego w celu oszacowania kosztów oraz korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem pentoksyfiliny lub placebo w leczeniu owrzodzeń żylnych w przebiegu PNŻ. Dane dotyczące użyteczności zostały zaczerpnięte z badania randomizowanego.

Dane dotyczące użyteczności z odnalezionych badań przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w odnalezionych publikacjach

Badanie	Stan zdrowia	Użyteczność
Iglesias 2006 [6]	Pacjenci z owrzodzeniem leczonym	0,75
	Pacjenci z owrzodzeniem nieleczonym	0,64
Korn 2002 [7]	Przewlekła niewydolność żylna bez owrzodzenia	0,95
	Pacjenci podejmujący leczenie owrzodzeń	0,8
	Amputacja kończyny	0,7
Michaels 2009 [26]	Pacjenci z owrzodzeniem leczonym	0,7531
	Pacjenci z owrzodzeniem nieleczonym	0,6474

W niniejszej analizie użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych pochodzących z prac Iglesias 2006 oraz Michaels 2009 – w obu tych analizach oszacowano bardzo zbliżone wartości użyteczności – przy czym jest to podejście konserwatywne.

W publikacji Korn 2002 nie określono metodyki pomiaru użyteczności, a dostęp do pełnych tekstów źródłowych publikacji nie był możliwy, ponadto użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie kumulacji wyników z różnych badań, co zwiększa niepewność wyników modelowania – wobec czego to źródło danych cechuje się znacznie mniejszą wiarygodnością. Wartości z analizy Korn 2002 przetestowano w ramach analizy wrażliwości (Tabela 14).

Tabela 14.
 Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Badanie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Niewygojone owrzodzenie (leczenie)	0,64	0,8
Niewygojone owrzodzenie (brak leczenia)	0,64	0,8
Wygojone owrzodzenie	0,75	0,95

3.4. Koszty

3.4.1. Koszty leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.4.1.2. Cena hydroksyetylorutozydu

Jedynym preparatem dostępnym w Polsce zawierającym hydroksyetylorutozyd jest Venoruton. Część opakowań ma status leku bez recepty, jednakże niektóre opakowania są dostępne jedynie na receptę [2]. Venoruton nie jest obecnie refundowany w Polsce. [3]

W celu wyznaczenia ceny hydroksyetylorutozydu korzystano z następujących źródeł danych:

- dane sprzedażowe za lata 2006–2013,
- portal *Medycyna Praktyczna* [33],

- apteki internetowe.

W analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie opakowania zawierające dawkę 500 mg hydroksyetylorutozydum, gdyż zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [34] w przewlekłej niewydolności żylniej stosuje się dawki będące wielokrotnością 500 mg (2 x 500 mg przez pierwsze dwa-cztery tygodnie, 500 mg w późniejszym okresie).

Dane sprzedażowe

Na podstawie danych sprzedażowych za lata 2006–2013 wyznaczono średnie ceny opakowań Venorutnu 500 mg przez podzielenie całkowitej wartości sprzedaży w danym roku przez liczbę sprzedanych opakowań. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (██████████).

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

W tabeli poniżej (██████████) przedstawiono średnią cenę za tabletkę 500 mg obliczoną jako średnią ważoną cen wszystkich tabletek 500 mg przy użyciu danych sprzedażowych za rok 2013 (za 2012 rok dla Venoruton 500, 60 x 500 mg, tabl. musujące).

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

Dane z portalu Medycyna Praktyczna

Portal *Medycyna Praktyczna* [33] podaje jedynie ceny opakowań preparatu Venoruton dostępne w aptece bez recepty. Dwa z nich zawierają dawkę 500 mg. Ceny tych preparatów oraz wyznaczoną średnią ceną za tabletkę przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 18.
Ceny preparatów zawierających hydroksyetylorutozyd w dawce 500 mg – *Medycyna Praktyczna*

Nazwa handlowa	Postać	Dawka	Opakowanie	Producent	Cena	Cena za tabletkę
Venoruton Forte	tabl.	500 mg	30 tabl.	Novartis Consumer Health	47,30 zł	1,58 zł
Venoruton Forte	tabl.	500 mg	60 tabl.	Novartis Consumer Health	49,54 zł	0,83 zł
Średnia						1,20 zł

Dane z aptek internetowych

Zdecydowana większość aptek internetowych posiada w sprzedaży jedynie preparat Venoruton ze statusem OTC. Odnaleziono tylko jedną aptekę internetową oferującą preparat Venoruton na receptę. [35] Cenę odnalezionego opakowania Venoruton Forte, 30 x 500 mg przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Cena hydroksyetylorutozydu – apteki internetowe

Opakowanie	Cena	Cena za tabletkę
Venoruton Forte, 30 x 500 mg, tabletki	43,95 zł	1,47 zł

Zakres cen opakowań dostępnych bez recepty odnalezionych przy pomocy portalu ceneo.pl [36] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Ceny preparatów zawierających hydroksyetylorutozyd w dawce 500 mg – apteki internetowe

Preparat	Zakres cen	Średnia cena za opakowanie	Cena za tabletkę
Venoruton Forte, 60 x 500 mg	28,47 zł – 46,41 zł	34,49 zł	0,57 zł
Venoruton 500 mg, 20 tabl. musujących	26,38 zł	26,38 zł	1,32 zł
Venoruton Forte, 30 x 500 mg	14,99 zł – 45,48 zł	36,76 zł	1,19 zł
Venoruton 500 mg, 60 tabl. musujących	84,90 zł – 87,20 zł	86,05 zł	1,43 zł
Średnia			1,13 zł

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

W tabeli poniżej ([REDACTED]) przedstawiono średnią cenę za tabletkę pentoksyfiliny 500 mg obliczoną jako średnią ważoną cen wszystkich tabletek 400 mg dostępnych w 2013 roku przy użyciu danych sprzedażowych za rok 2013 (za 2012 rok dla Trental 400, 100 x 400 mg).

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

Dane z portalu Medycyna Praktyczna

Ceny preparatów zawierających pentoksyfilinę w dawce 400 mg zaczerpnięte z portalu *Medycyna Praktyczna* [33] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24). Obliczono również średnią cenę za tabletkę 400 mg.

Tabela 24.
Ceny preparatów zawierających pentoksyfilinę w dawce 400 mg – *Medycyna Praktyczna*

Nazwa handlowa	Postać	Dawka	Opakowanie	Producent	Cena	Cena za tabletkę
Agapurin SR 400	tabl. o przedl. uwalnianiu	400 mg	20 tabl.	Zentiva	15,79 zł	0,79 zł
Apo-Pentox 400 SR	tabl. powl. o przedl. uwalnianiu	400 mg	30 tabl.	Apotex Inc.	24,93 zł	0,83 zł
Polfilin prolongatum	tabl. o przedl. uwalnianiu	400 mg	20 tabl.	Polpharma	18,97 zł	0,95 zł

Nazwa handlowa	Postać	Dawka	Opakowanie	Producent	Cena	Cena za tabletkę
Polfilin prolongatum	tabl. o przedl. uwalnianiu	400 mg	60 tabl.	Polpharma	52,03 zł	0,87 zł
Średnia						0,86 zł

Dane z aptek internetowych

Dokonano również przeszukania preparatów zawierających pentoksyfilinę na stronach aptek internetowych [35, 38–41]. Zakres odnalezionych cen, średnią cenę za opakowanie oraz średnią cenę za tabletkę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). Preparat Trental był dostępny tylko w jednej aptece internetowej. Jego cena jest znacznie wyższa niż ceny pozostałych preparatów, dlatego średnią cenę za tabletkę przedstawiono, zarówno z włączeniem, jak i wyłączeniem ceny tego preparatu.

Tabela 25.
Ceny preparatów zawierających pentoksyfilinę w dawce 400 mg – apteki internetowe

Preparat	Zakres cen	Średnia cena za opakowanie	Cena za tabletkę
Agapurin SR 400, 20 x 400 mg	10,95 zł – 14,78 zł	12,89 zł	0,64 zł
Apo-Pentox 400 SR, 30 x 400 mg	20,04 zł – 22,50 zł	21,13 zł	0,70 zł
Polfilin Prolongatum, 20 x 400 mg	11,95 zł – 16,64 zł	14,35 zł	0,72 zł
Polfilin Prolongatum, 60 x 400 mg	33,90 zł – 38,65 zł	35,60 zł	0,59 zł
Trental, 20 x 400 mg	39,95 zł ^a	39,95 zł	2,00 zł
Trental, 100 x 400 mg	149,95 zł ^a	149,95 zł	1,50 zł
Średnia	Z uwzględnieniem preparatu Trental		1,03 zł
	Bez uwzględnienia preparatu Trental		0,66 zł

b) preparat Trental odnaleziono tylko w jednej aptece internetowej

Podsumowanie dla ceny pentoksyfiliny

Ostatecznie w niniejszej analizie przyjęto cenę pentoksyfiliny obliczoną na podstawie danych sprzedażowych za rok 2013 – dane te wskazują na najniższą cenę jednostkową spośród wszystkich rozważanych źródeł (Tabela 21), co stanowi podejście konserwatywne. W ramach analiz wrażliwości przedstawiono wyniki przy założeniu cen pentoksyfiliny z alternatywnych źródeł.

Tabela 26.
Cena pentoksyfiliny przyjęta w analizie

Analiza	Źródło danych	Cena za tabletkę 400 mg
Podstawowa	Dane sprzedażowe	■
Wrażliwości	Medycyna Praktyczna	0,86 zł
Wrażliwości	Apteki internetowe	1,03 zł

3.4.1.4. Miesięczny koszt farmakoterapii

W celu wyznaczenia miesięcznych kosztów terapii diosminą, hydroksyetylorutozydem oraz pentoksyfiliną przyjęto sposoby dawkowania przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 27). Dawkowanie jest zgodne ze schematami stosowanymi w badaniach klinicznych oceniających te leki.

Tabela 27.
Dawkowanie diosminy, hydroksyetylorutozydu i pentoksyfiliny

Substancja czynna	Dawkowanie
Diosmina	1 x 1000 mg / dzień
Hydroksyetylorutozyd	2 x 500 mg / dzień przez 2 tygodnie, następnie 1 x 500 mg / dzień
Pentoksyfilina	3 x 400 mg / dzień

Wyznaczone miesięczne koszty farmakoterapii rozważanymi substancjami czynnymi zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Koszty miesięcznej terapii w analizie podstawowej

Substancja czynna	dawka [mg]	Średni koszt za dawkę		Koszt miesięcznej terapii	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Diosmina	1000	■	■	■	■
Hydroksyetylorutozyd	500	■	■	■	■
Pentoksyfilina	400	■	■	■	■

a) hydroksyetylorutozyd i pentoksyfilina nie są obecnie refundowane

3.4.2. Koszty stanów zdrowia – owrzodzenia żyłne

W modelu ekonomicznym dla owrzodzeń żylnych uwzględniono dwa stany zdrowia, którym przypisano koszty:

- wygojone owrzodzenia,
- niewygojone owrzodzenia.

Nie odnaleziono opublikowanych danych kosztowych dotyczących rozważanych stanów zdrowia dla Polski, wobec czego poszukiwano danych o zużyciu zasobów w innych państwach. Poszukiwano analiz kosztów dotyczących leczenia owrzodzeń, w tym także analiz ekonomicznych. Spośród odnalezionych publikacji jedna (Guest 2005 [8]) przedstawiała szczegółowe dane dotyczące zużycia zasobów w ramach leczenia owrzodzeń: w Niemczech i Stanach Zjednoczonych.

Publikacja Guest 2005 [8] przedstawia analizę kosztów-efektywności oceniającą opłacalność opatrunku z karboksymetylocelulozą wśród pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. Koszty związane z owrzodzeniami oszacowano w 18-tygodniowym horyzoncie na podstawie wywiadów z niemieckimi

i amerykańskimi lekarzami. W publikacji przedstawiono szczegółowo dane dotyczące zużycia zasobów, co pozwoliło na przeprowadzenie szacunków kosztów leczenia owrzodzeń w Polsce.

W celu oszacowania kosztów miesięcznych leczenia owrzodzeń obliczono najpierw koszty w horyzoncie 18 tygodni, korzystając z danych dotyczących przebiegu choroby i leczenia z Guest 2005 [8]. Dane na temat czasu noszenia opatrunku zostały przyjęte na podstawie publikacji Guest 2005 [8], natomiast schemat antybiotykoterapii u pacjentów z zainfekowanymi owrzodzeniami zaczerpnięto z Hryniewicz 2012 [42]. Ponadto przyjęto, że pacjenci będą korzystać z wizyty specjalistycznej raz w miesiącu [8]. Biorąc pod uwagę realia polskie, przyjęta częstość wizyt u specjalisty może być zawyżona ze względu na długie listy oczekujących na wizytę [43].

Po oszacowaniu kosztu 18-tygodniowego, został on przeliczony na koszt miesięczny.

Zestawienie danych i założeń dotyczących zużycia zasobów zawiera poniższa tabela (Tabela 33).

Tabela 29.
Przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z zainfekowanymi owrzodzeniami	55%	Guest 2005 [8]
	5% pacjentów z zainfekowanymi owrzodzeniami – raz dziennie	Guest 2005 [8]
Częstość zmiany opatrunków	95% pacjentów z zainfekowanymi owrzodzeniami, pacjenci z niezainfekowanymi owrzodzeniami – 0,6 plastra / dzień	Guest 2005 [8]
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji	21%	Guest 2005 [8]
Liczba wizyt po hospitalizacji	4 wizyty	Guest 2005 [8]
Chirurgiczne oczyszczanie rany	70% pacjentów wymaga chirurgicznego oczyszczenia rany, średnio 1,6 zabiegu na pacjenta	Guest 2005 [8]
Częstość wizyt specjalistycznych	Jedna wizyta miesięcznie	Guest 2005 [8]
Antybiotykoterapia	wszyscy pacjenci z zainfekowanymi owrzodzeniami stosują amoksyycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 2 x 875+125 mg dziennie przez tydzień	Hryniewicz 2012 [42]

3.4.2.1. Wygojone owrzodzenia

W niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci z wygojonymi owrzodzeniami nie wymagają wizyt specjalistycznych ani leczenia, nie generują zatem żadnych kosztów. Koszt stanu zdrowia „wygojone owrzodzenia” wynosi zatem 0 zł (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszt stanu „wygojone owrzodzenia”

Kategoria kosztowa	NFZ	NFZ + pacjent
Wygojone owrzodzenia	0,00 zł	0,00 zł

3.4.2.2. Niewygojone owrzodzenia

W analizie przyjęto, że na koszt stanu „niewygojone owrzodzenia” składają się następujące kategorie kosztowe:

- hospitalizacja,
- chirurgiczne oczyszczanie rany,
- plastry bioaktywne,
- antybiotykoterapia,
- wizyty specjalistyczne.

Hospitalizacja

Na podstawie Guest 2005 [8] przyjęto, że 21% pacjentów wymaga hospitalizacji związanej z owrzodzeniami żylnymi. Dla 48% z nich (około 10% wszystkich pacjentów) długość hospitalizacji wynosi 21 dni. [8] Dla pozostałych 11% pacjentów, jako długość hospitalizacji przyjęto medianę długości pobytu w szpitalu w ramach grupy JGP J37 „Owrzodzenia skóry” za rok 2013 [44], tj. 9 dni. Mając jednak na uwadze fakt, że hospitalizacja w ramach tej grupy rozliczana jest jako ryczałt dotyczący 27 dni pobytu w szpitalu, jako koszt hospitalizacji przyjęto średnią wartość grupy JGP J37 „Owrzodzenia skóry” za rok 2013 [44]. Na podstawie Guest 2005 [8] przyjęto również, że każdy z hospitalizowanych pacjentów skorzysta z czterech wizyt specjalistycznych po wyjściu ze szpitala. Koszt wizyty zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45]. Koszty związane z hospitalizacją przyjęte w modelu przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 31, Tabela 32).

Tabela 31.
Koszt hospitalizacji

	Grupa JGP	Średnia wartość grupy – rok 2013 (SD)
Hospitalizacja	J37 Owrzodzenia skóry	3756,94 zł (208,51) ^a

a) SD określono na podstawie danych z oddziałów wojewódzkich NFZ

Tabela 32.
Koszt wizyty specjalistycznej

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	10,00 zł	35,00 zł

Chirurgiczne oczyszczanie rany

Korzystając z danych z analizy ekonomicznej Guest 2005 [8] przyjęto, że 70% pacjentów będzie wymagało chirurgicznego oczyszczania rany, średnio 1,6 zabiegu w ciągu 18 tygodni [8]. Koszt oczyszczania tkanek zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45]. Koszt jednego zabiegu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt chirurgicznego oczyszczania rany

Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
Oczyszczenie przez wycięcie zdewitalizowanej tkanki	5.31.00.0000031	Z31	4	10,00 zł	40,00 zł

Zainfekowane owrzodzenia

Zgodnie z analizą Guest 2005 [8] przyjęto w modelu, że u 55% pacjentów z niewyleczonymi owrzodzeniami dojdzie do infekcji rany. Na dodatkowe koszty związane z leczeniem pacjentów z zainfekowanymi owrzodzeniami składają się koszty plastrów bioaktywnych, koszty antybiotykoterapii oraz koszt wizyt specjalistycznych.[8]

Na podstawie pracy Guest 2005 [8] w modelu przyjęto, że 5% pacjentów z infekcjami owrzodzeń zmienia opatrunki codziennie, a pozostałe 95% pacjentów zużywa średnio 0,6 plastra na dzień . Opatrunki będą stosowane do momentu wygojenia owrzodzenia. W celu oszacowania kosztu jednego plastra wyznaczono średnią arytmetyczną ze wszystkich refundowanych plastrów bioaktywnych (alganianowych, z jonami srebra, hydropolimerowych, hydrokoloidowych, hydrożelowych lub poliuretanowych) [3]. Otrzymałą wartość przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Średni koszt plastra bioaktywnego

	NFZ (SD)	NFZ + pacjent (SD)
Średni koszt za plaster	20,37 zł (20,39)	31,08 zł (28,98)

Na podstawie publikacji Guest 2005 [8] w analizie przyjęto, że pacjenci z zainfekowanymi owrzodzeniami korzystają raz w miesiącu z wizyty specjalistycznej. Jej koszt zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszt wizyty specjalistycznej

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	10,00 zł	35,00 zł

W przypadku zakażonego owrzodzenia konieczne jest również zastosowanie antybiotykoterapii. W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci z zainfekowanymi owrzodzeniami stosują amoksycylinę z kwasem klawulanowym (jeden z najpopularniejszych antybiotyków) w dawce 2 x 875+125 mg dziennie przez tydzień. [42] Jako koszt antybiotykoterapii przyjęto średnią ważoną wszystkich refundowanych opakowań zawierających 14 tabletek z rozważaną dawką [3], gdzie jako wagi przyjęto liczbę sprzedanych opakowań w roku 2013 [46]. Obliczony w ten sposób koszt leczenia antybiotykiem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt antybiotykoterapii na cykl

Antybiotyk	NFZ (SD)	NFZ + pacjent (SD)
Amoksycylina 0,875 g, Kwas klawulanowy 0,125 g, opakowanie 14 tabl.	16,08 zł (0,41)	32,43 zł (0,94)

Całkowite koszty związane z leczeniem zainfekowanych owrzodzeń w horyzoncie 18 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty związane z leczeniem zainfekowanych owrzodzeń

Kategoria kosztowa	NFZ	NFZ + pacjent
Plastry bioaktywne	1 591,53 zł	2 428,02zł
Antybiotykoterapia	16,08 zł	32,43 zł
Wizyty specjalistyczne	144,89 zł	144,89 zł
Suma	1 752,50 zł	2 605,33 zł

Niezainfekowane owrzodzenia

W przypadku niezainfekowanych owrzodzeń na koszty stanu „niewygojone owrzodzenia” składają się koszty plastrów bioaktywnych i koszt wizyt specjalistycznych. [8]

W analizie przyjęto zużycie plastrów zgodne z założeniami publikacji Guest 2005 [8], tj. 0,6 plastra na dzień. Koszt jednego plastra przyjęto taki, jak dla zainfekowanych owrzodzeń (Tabela 34).

Na podstawie analizy Guest 2005 [8] w modelu założono, że pacjenci z niezakażonym owrzodzeniem będą raz w miesiącu korzystać z wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45] i przedstawiono go w poniższej tabeli (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt wizyty specjalistycznej

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	10,00 zł	35,00 zł

Koszt związany z leczeniem niezainfekowanych owrzodzeń w horyzoncie 18 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszty związane z leczeniem niezainfekowanych owrzodzeń

Kategoria kosztowa	NFZ	NFZ + pacjent
Plastry bioaktywne	1 540,19 zł	2 349,69 zł
Wizyta specjalistyczna	144,89 zł	144,89 zł
Suma	1 685,08 zł	2 494,58 zł

Podsumowanie

Koszt stanu „niewygojone owrzodzenia” obliczony na podstawie powyższych założeń dla horyzontu 18-tygodniowego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt stanu „niewygojone owrzodzenia” w horyzoncie 18-tygodniowym

Kategoria kosztowa	NFZ	NFZ + pacjent	Mnożnik
Hospitalizacja + świadczenia pohospitalizacyjne	3 896,94 zł	3 896,94 zł	21,00%
Oczyszczanie tkanek	40,00 zł	40,00 zł	1,12
Zainfekowane owrzodzenia	1 752,50 zł	2 605,33 zł	55,00%
Niezainfekowane owrzodzenia	1 685,08 zł	2 494,58 zł	45,00%

Kategoria kosztowa	NFZ	NFZ + pacjent	Mnożnik
Koszt stanu „niewygojone owrzodzenia”	2 585,31 zł	3 418,65 zł	

Proporcjonalnie do wyznaczonego powyżej kosztu wyznaczono koszt miesięczny stanu „niewygojone owrzodzenie”. Otrzymany wynik przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt stanu „niewygojone owrzodzenia”

Kategoria kosztowa	NFZ (SD)	NFZ + pacjent (SD)
Niewygojone owrzodzenia	625 zł (270)	826 zł (384)

Koszty leczenia owrzodzenia według danych z portalu Medycyna Praktyczna

Na portalu *Medycyna Praktyczna* [47] odnaleziono opisy leczenia owrzodzeń dla pięciu przypadków klinicznych, w których podano całkowite koszty terapii [48–52]. Na koszty wyleczenia każdego z pacjentów składały się koszty zmiany opatrunków, w tym koszty oczyszczenia rany z materiałem i pracą personelu medycznego, koszty materiałów opatrunkowych, koszty wykonania dopplerowskiej ultrasonografii oraz badania mikrobiologicznego. W przypadku jednej pacjentki konieczne były dodatkowo dwie hospitalizacje, podczas których dokonano operacyjnego oczyszczenia rany, przeszczepu skóry oraz założenia opatrunku podciśnieniowego. Całkowity koszt wyleczenia dla każdego z pacjentów przeliczono na koszt miesięczny, a następnie obliczono średni koszt miesięcznego leczenia owrzodzeń. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42). Koszty terapii uwzględnionych pacjentów są zbliżone do przyjętego w niniejszej analizie miesięcznego kosztu leczenia niewygojonego owrzodzenia. Uzyskany średni koszt leczenia owrzodzeń uwzględniono w ramach analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 42.
Średni koszt leczenia owrzodzeń według przypadków klinicznych opisanych na portalu Medycyna Praktyczna

Przypadek	Długość leczenia	Koszt leczenia	Kategorie kosztowe	Miesięczny koszt leczenia
78-letnia kobieta z bolesnym owrzodzeniem w okolicy kostki przyśrodkowej [48]	72 dni	7 480 zł	dwie hospitalizacje (w tym: wykonanie dopplerowskiej ultrasonografii, badanie mikrobiologiczne, przeszczepienie skóry), 2x opatrunek podciśnieniowy, zmiany opatrunków, oczyszczanie rany	3 162,12 zł
75-letnia kobieta z bolesnym nawrotowym owrzodzeniem podudzia lewego [49]	112 dni	2 570 zł	zmiana opatrunku (oczyszczenie rany z materiałem i pracą personelu medycznego materiały opatrunkowe, praca personelu medycznego), wykonanie dopplerowskiej ultrasonografii, bandaże kompresyjne, badanie mikrobiologiczne	698,43 zł

Przypadek	Długość leczenia	Koszt leczenia	Kategorie kosztowe	Miesięczny koszt leczenia
53-letnia kobieta z pierwotnym bolesnym owrzodzeniem łydki lewej [50]	98 dni	2 460 zł	oczyszczenie rany z materiałem i pracą personelu medycznego, koszt materiałów opatrunkowych, wykonanie dopplerowskiej USG, badanie mikrobiologiczne, podkolanówki Ulcer X	764,04 zł
43-letni mężczyzna z pierwotnym owrzodzeniem łydki prawej [51]	70 dni	1 210 zł	oczyszczenie rany z materiałem i pracą personelu medycznego, koszt materiałów opatrunkowych, wykonanie dopplerowskiej USG, badanie mikrobiologiczne, podkolanówki Ulcer X	526,13 zł
73-letnia kobieta z owrzodzeniem podudzia lewego nad kostką bocznią [52]	56 dni	930 zł	oczyszczenie rany z materiałem i pracą personelu medycznego, koszt materiałów opatrunkowych, wykonanie dopplerowskiej USG, badanie mikrobiologiczne, podkolanówki Ulcer X	505,48 zł
Średnia				1 131,24 zł

3.4.2.3. Podsumowanie

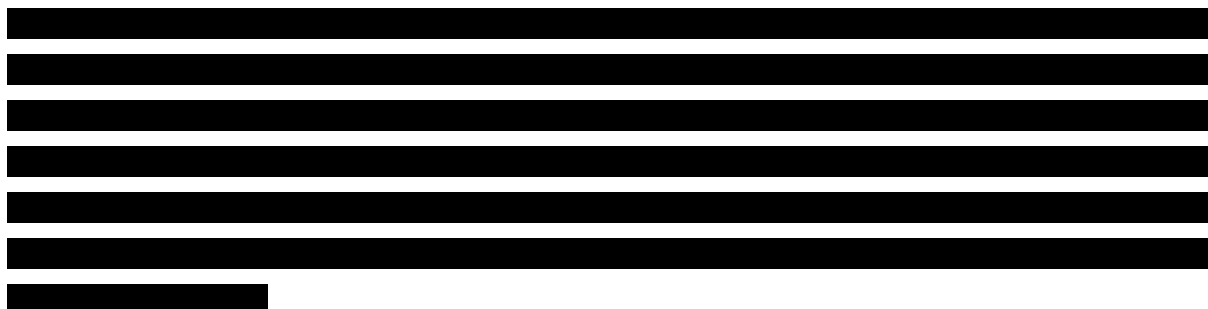
Poniższa tabela (Tabela 43) przedstawia przyjęte w modelu koszty stanów „wygojone owrzodzenia” i „niewygojone owrzodzenia” z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

W analizie przyjęto, że bez względu na to, czy wdrożone zostanie postępowanie farmakologiczne, koszty stanów zdrowia nie ulegną zmianie.

Tabela 43.
Koszty stanów uwzględnionych w modelu

Stan	Perspektywa	
	NFZ (SD)	NFZ + pacjent (SD)
Wygojone owrzodzenia	0,00 zł	0,00 zł
Niewygojone owrzodzenia (leczenie)	624,53 zł (270,13)	825,83 zł (383,78)
Niewygojone owrzodzenia (brak leczenia)	624,53 zł (270,13)	825,83 zł (383,78)

4. WYNIKI



4.1. Analiza kosztów-konsekwencji

Zgodnie z wymaganiami określonymi we właściwym rozporządzeniu Ministra Zdrowia [53] w analizie podstawowej przedstawić należy zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych zastosowania analizowanej interwencji i jej komparatorów. Wyniki zdrowotne oraz koszty zastosowania poszczególnych terapii w PNŻ i OŻ przedstawione zostały w rozdziałach 4.2 i 4.3.

4.2. Wyniki dla przewlekłej niewydolności żylniej

Analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-konsekwencji dla porównania DZ/1000 z OLF,
- analizy minimalizacji kosztów dla porównania DZ/1000 z HR.

W rozdziale zaprezentowano wynik z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki z perspektywy płatnika zaprezentowano w aneksie (rozd. 13.1).

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych uzyskiwanych w populacji pacjentów z PNŻ wskazują, że terapia diosminą jest bardziej skuteczna niż odstępianie od leczenia farmakologicznego. Tabela 44 przedstawia wyniki dla punktów końcowych, dla których uzyskano różnice). Dla porównania DZ/1000 vs HR nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności.

Tabela 44.
Analiza kosztów-konsekwencji dla PNŻ, wyniki kliniczne

Punkt końcowy	MPFF vs OLF	MPFF vs HR
Zmiana obwodu łydki [mm] (4 tyg)	MD = -2,30 [-3,69; -0,91]	MD = 4,96 [0,83; 9,09]
Zmiana obwodu łydki [mm] (8 tyg)	MD = -4,80 [-6,61; -2,99]	-
Zmiana obwodu kostki [mm] (4 tyg)	MD = -3,60 [-5,01; -2,19]	MD = 1,84 [-0,94; 4,61]
Zmiana obwodu kostki [mm] (8 tyg)	MD = -5,90 [-7,75; -4,05]	-

Punkt końcowy	MPFF vs OLF	MPFF vs HR
Zmiana objętości stopy [ml]	p < 0,001	-
Ustąpienie lub złagodzenie ciężkości nóg (%)	OR = 4,20 [1,95; 9,03]	-
Zmniejszenie uczucia ciężkości nóg [pkt]	WMD = -0,65 [-0,85; -0,45]	-
Ustąpienie lub złagodzenie obrzęku kończyn dolnych (%)	OR = 3,24 [1,41; 7,43]	-
Zmniejszenie opuchnięcia [pkt.]	MD = -0,80 [-1,00; -0,60]	-
Zmniejszenie nocnych kurczów [pkt.]	MD = -0,40 [-0,68; -0,12]	-
Ustąpienie lub złagodzenie bólu (%)	OR = 2,79 [1,26; 6,18]	-
Zmniejszenie bólu [pkt]	MD = -0,30 [-0,50; -0,10]	-
Ustąpienie lub złagodzenie dyskomfortu funkcjonalnego (%)	OR = 3,69 [1,81; 7,52]	-
Zmniejszenie uczucia gorąca	MD = -0,40 [-0,68; -0,12]	-
Zmniejszenie zaczerwienienia/zasinienia [pkt]	MD = -0,25 [-0,45; -0,05]	-
Ustąpienie lub złagodzenie objawów zespołu troficznego (%)	OR = 23,59 [7,94; 70,13]	-
Ocena ogólna leczenia wg lekarza (terapia dobra lub bardzo dobra) (%)	OR = 6,16 [3,69; 10,28]	-

4.2.1. Diosmina vs OLF

Analizę dla porównania diosminy z OLF przeprowadzono w formie **analizy kosztów-konkwencji**. Konsekwencje kliniczne stosowania obu interwencji w PNŻ przedstawiono w Tabeli 44. Koszty porównywanych interwencji w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym, z **perspektywy płatnika publicznego i pacjentów**, zestawiono w Tabeli 45. [REDACTED]

Tabela 45.
Analiza kosztów-konkwencji dla PNŻ, wyniki ekonomiczne [REDACTED]

Parametr	DZ/1000	OLF
Koszty (perspektywa płatnika publicznego)	[REDACTED]	0
Koszty (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)	[REDACTED]	0

Koszty dotyczą 5-miesięcznego horyzontu czasowego. Dodatkowo oszacowano współczynniki kosztów efektywności (CER). Oszacowania te przeprowadzone zostały w oparciu o wyniki LY (lata życia).

Lata życia nie były odrębnie modelowane – w badaniach randomizowanych nie raportowano zgonów, brak też dowodów, że porównywane interwencje wpływają na śmiertelność. W obliczeniach przyjęto, że wartość LY dla wszystkich rozważanych porównań w 5-miesięcznym horyzoncie równa jest 5/12 (wszyscy pacjenci przeżywają pełne 5 miesięcy terapii) – Tabela 46.

Tabela 46.
Współczynniki kosztów efektywności dla porównania DZ/1000 vs OLF w populacji PNŻ

	DZ/1000	OLF
Perspektywa NFZ		0
Perspektywa NFZ + pacjent		0

Współczynniki CER wyznaczono dla LY

4.2.2. Diosmina vs hydroksyetylorutozyd

Analizę dla porównania diosminy z hydroksyetylorutozydem przeprowadzono w formie **analizy minimalizacji kosztów**.

Całkowity 5-miesięczny koszt terapii z **perspektywy płatnika publicznego i pacjentów** wynosi dla DZ/1000 i dla HR. Różnica w całkowitych kosztach dla porównań DZ/1000 vs HR wyniosła odpowiednio (Tabela 47).

Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w rozdziale 13.1.

Dodatkowo wyznaczone zostały współczynniki kosztów-efektywności (CER) dla porównywanych interwencji (Tabela 47).

Tabela 47.
Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs HR, przewlekła niewydolność żylna, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Terapia	Koszty [zł]	CER [zł/LY]
DZ/1000		
HR		
DZ/1000 vs HR		

Współczynniki CER wyznaczono dla LY

4.2.3. Ceny progowe

Ze względu na przyjętą metodykę analizy dla PNŻ określono cenę zbytu netto DZ/1000, przy której koszty terapii z zastosowaniem DZ/1000 i HR są równe [53] (Tabela 48). Założono, że pacjenci stosują opakowanie Diohespan 60, natomiast cenę progową dla opakowania Diohespan 30 wyznaczono jako połowę ceny opakowania Diohespan 60.

W analizie kosztów-konsekwencji (porównanie DZ/1000 vs OLF) nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej. Cenę progową wyznaczono dla porównania DZ/1000 z OLF w populacji OŻ (rozd. 4.3.3).

Tabela 48.
Wyniki analizy progowej, przewlekła niewydolność żylna

Porównanie	Cena progowa zbytu netto [zł]	
	Diohespan 30	Diohespan 60
DZ/1000 vs HR	12,61	25,21

4.3. Wyniki dla owrzodzeń żylnych

Analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi w przebiegu PNŻ przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności dla porównania DZ/1000 z OLF,
- analizy minimalizacji kosztów dla porównania DZ/1000 z PXF.

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych uzyskiwanych w populacji pacjentów z OŻ wskazują, że terapia diosminą jest statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż odstępianie od leczenia farmakologicznego. Dla porównania DZ/1000 vs PXF nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności (Tabela 49).

Tabela 49.
Analiza kosztów-konsekwencji dla owrzodzeń żylnych, wyniki kliniczne

Punkt końcowy	MPFF vs OLF	MPFF vs PXF
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm (8 tyg)	OR = 2,45 [1,38; 4,35]	1,19 [0,43; 3,26]
Liczba pacjentów z całkowicie wyleczonymi owrzodzeniami ≤10 cm (24 tyg)	OR = 2,70 [1,77; 4,13]	1,03 [0,51; 2,10]
Hospitalizacje	OR = 0,72 [0,41; 1,27]	-
Ogólna ocena leczenia wg lekarza	OR = 3,39 [1,55; 7,44]	-
Ogólna ocena leczenia wg pacjenta	OR = 1,88 [0,86; 4,12]	-
Objawy: ból	NS	-
Objawy: dyskomfort	MD = -26,50, p <0,01	-
Objawy: nocne kurcze	NS	-
Objawy: uczucie ciężkich nóg	NS	-
AE ogółem	1,77 [1,02; 3,07]	1,62 [0,69; 3,82]
AE związane z leczeniem	0 vs 0	-

4.3.1. Diosmina vs OLF

Analizę dla porównania diosminy z OLF przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**.

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość w rocznym horyzoncie czasowym wyniosła 0,702 QALY dla DZ/1000 i 0,682 QALY dla OLF, a różnica pomiędzy DZ/1000 a OLF wyniosła 0,020 QALY na korzyść diosminy (Tabela 50).

Tabela 50.
Wyniki kliniczne dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żyłne

Efekt	DZ/1000	OLF	DZ/1000 vs OLF
QALY	0,702 [0,660; 0,761]	0,682 [0,654; 0,721]	0,020 [0,006; 0,041]

Z **perspektywy płatnika publicznego** w rocznym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii DZ/1000 wyniósł 3 372 zł, natomiast koszt terapii OLF wyniósł 4 617 zł. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy terapiami DZ/1000 i OLF wyniosła - 1 245 zł (Tabela 51).

Z **perspektywy płatnika publicznego i pacjentów** w rocznym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii DZ/1000 wyniósł 4 473 zł, natomiast koszt terapii OLF wyniósł 6 106 zł. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy terapiami DZ/1000 i OLF wyniosła -1 632 zł (Tabela 51).

Tabela 51.
Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żyłne

Kategoria kosztowa	DZ/1000	OLF	DZ/1000 vs OLF
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszty leków [zł]	132	0	132
Pozostałe koszty [zł]	3 240	4 617	-1 378
Koszty całkowite [zł]	3 372 [1 228; 6 625]	4 617 [1 634; 9 310]	-1 245 [-2 841; -282]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
Koszty leków [zł]	189	0	189
Pozostałe koszty [zł]	4 284	6 106	-1 822
Koszty całkowite [zł]	4 473 [1 527; 9 539]	6 106 [1 921; 12 986]	-1 632 [-3 636; -281]

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DZ/1000 dominuje nad OLF – jest tańsza i bardziej skuteczna. W przypadku uwzględnienia jedynie kosztów leku koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY względem OLF w przypadku terapii DZ/1000 wynosi 6 552 zł z perspektywy płatnika publicznego i 9 360 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 52).

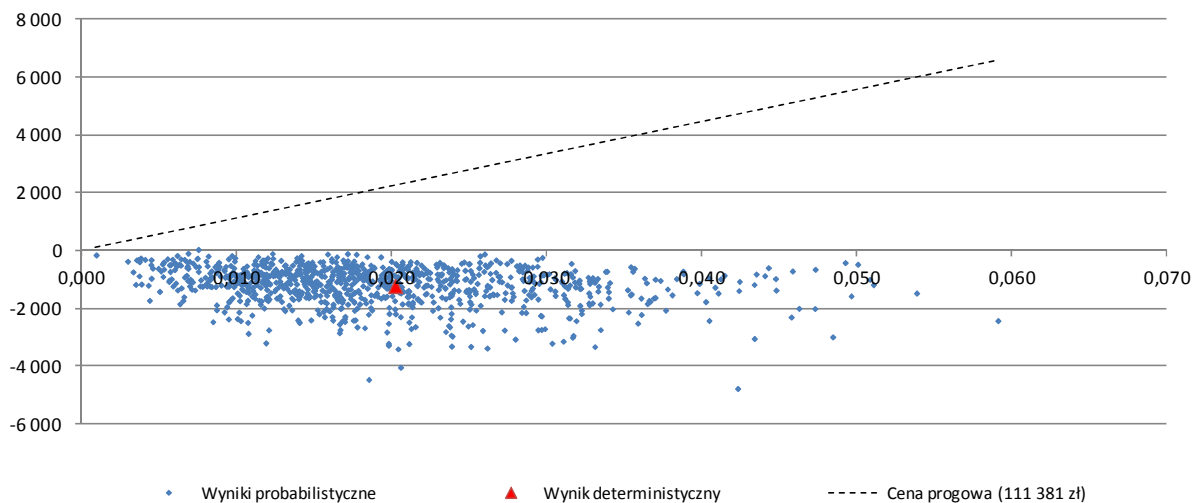
Tabela 52.
Współczynniki kosztów użyteczności (ICUR) dla porównania DZ/1000 vs OLF w populacji OŻ

Perspektywa	ICUR
Uwzględnione całkowite koszty	
Perspektywa NFZ	DZ/1000 dominuje
Perspektywa NFZ + pacjent	DZ/1000 dominuje
Uwzględnione jedynie koszty leków	
Perspektywa NFZ	6 552
Perspektywa NFZ + pacjent	9 360

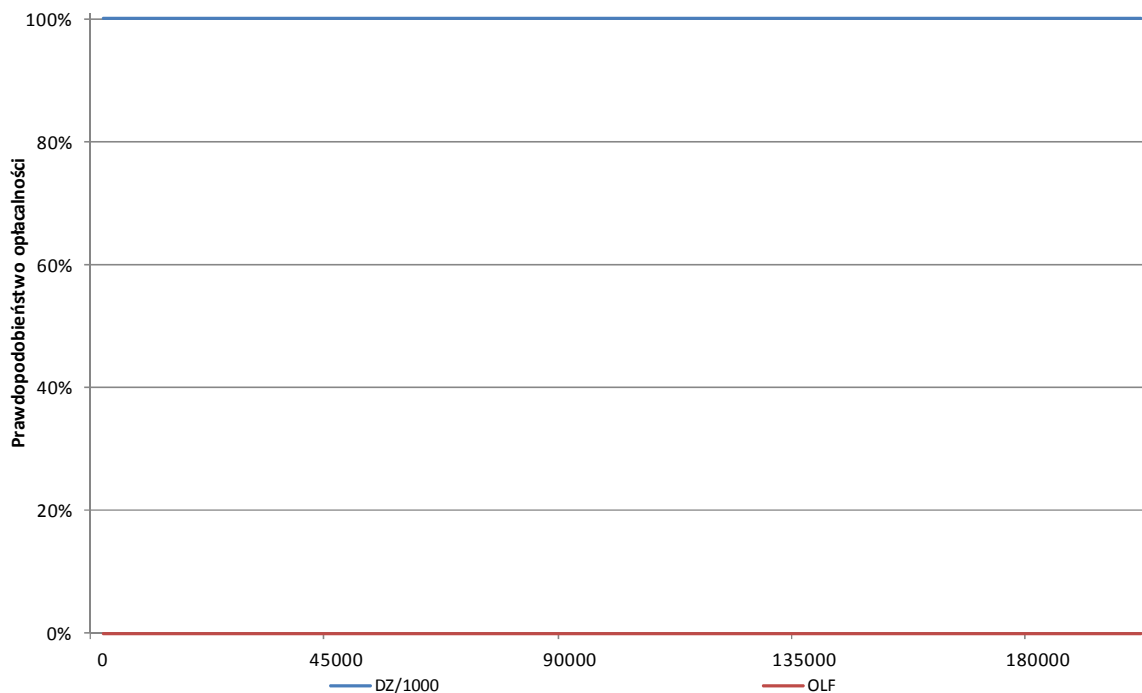
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Z perspektywy płatnika publicznego dla porównania schematu DZ/1000 z OLF 100% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 99,9% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia diosminą jest tańsza i bardziej skuteczna od odstąpienia od leczenia farmakologicznego (Wykres 1, Wykres 2).

Wykres 1.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego

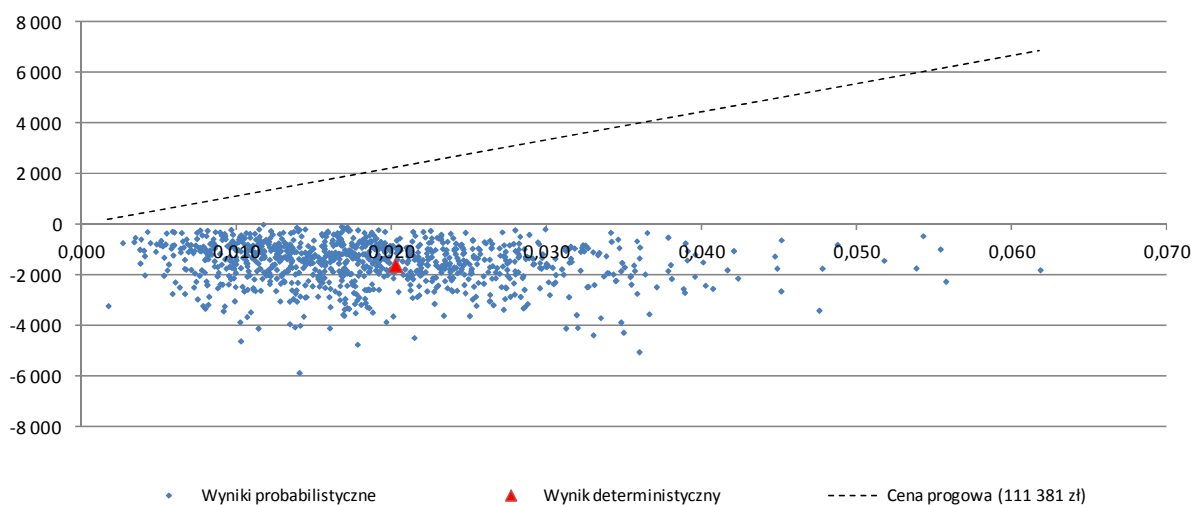


Wykres 2.
Krzywa opłacalności względem QALY – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego

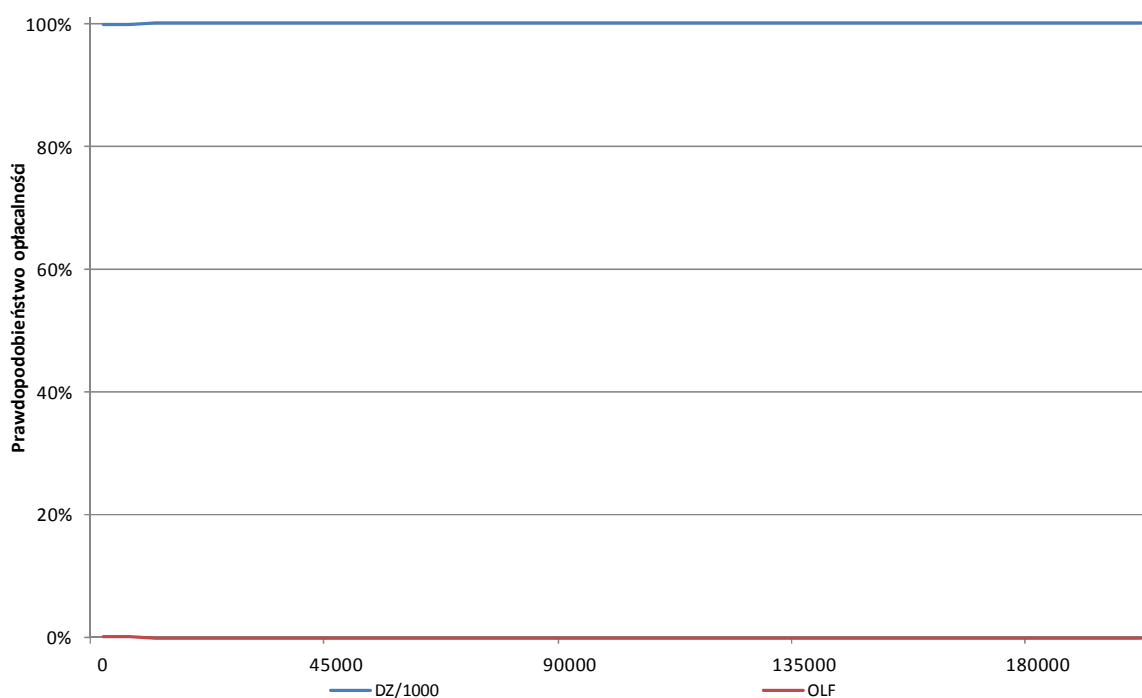


Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii DZ/1000 z OLF 100% wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. Ponadto 99,9% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia diosminą jest tańsza i bardziej skuteczna od odstąpienia od leczenia farmakologicznego (Wykres 3, Wykres 4).

Wykres 3.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



Wykres 4.
Krzywa opłacalności względem QALY – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



4.3.2. Diosmina vs pentoksyfilina

Analizę dla porównania diosminy z pentoksyfiliną przeprowadzono w formie **analizy minimalizacji kosztów**.

Całkowity 5-miesięczny koszt terapii z **perspektywy płatnika publicznego i pacjentów** wynosi [REDACTED] dla terapii DZ/1000 i [REDACTED] dla terapii PXF. Różnica w całkowitych kosztach wyniosła [REDACTED] wskazując, że terapia DZ/1000 jest tańsza niż terapia PXF (Tabela 53). [REDACTED]

Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w rozdziale 13.1.

Dodatkowo wyznaczone zostały współczynniki kosztów-efektywności (CER) dla porównywanych interwencji (Tabela 53).

Tabela 53.
Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]

Terapia	Koszty [zł]	CER
DZ/1000	[REDACTED]	[REDACTED]
PXF	[REDACTED]	[REDACTED]
DZ/1000 vs PXF	[REDACTED]	[REDACTED]

Współczynniki CER wyznaczono dla LY

4.3.3. Ceny progowe

Ceny progowe, czyli ceny zbytu netto opakowań preparatu Diohespan (DZ/1000), przy których dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się z progiem opłacalności (dot. DZ/1000 vs OLF) lub cena, przy której koszty terapii z zastosowaniem obu porównywanych interwencji są równe (dot. DZ/1000 vs PXF) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 54). Założono, że pacjenci stosują opakowanie Diohespan 60, natomiast cenę progową dla opakowania Diohespan 30 wyznaczono jako połowę ceny opakowania Diohespan 60.

Uzyskane ceny progowe są wyższe niż proponowana cena urzędowa diosminy.

Tabela 54.
Wyniki analizy progowej, owrzodzenia żyłne

Porównanie	Cena progowa zbytu netto [zł]	
	Diohespan 30	Diohespan 60
Perspektywa płatnika publicznego		
DZ/1000 vs OLF	884,82	1 769,64
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
DZ/1000 vs OLF	689,13	1 378,25
DZ/1000 vs PXF	32,11	64,21

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Przewlekła niewydolność żylna

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- koszty terapii,
- czas trwania leczenia.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 55).

Tabela 55.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Koszt HR ([REDACTED])	Wartość wyznaczona na podstawie danych z aptek internetowych (1,47 zł za tabletkę)	Ceny opakowań preparatów HR są zróżnicowane w zależności od źródła danych i typu opakowania. W ramach analizy podstawowej przyjęto średni koszt wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości uzyskane na podstawie innych źródeł danych.
2a	Średni czas trwania leczenia (5 miesięcy)	4 miesiące	Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu dla diosminy. W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki analizy uwzględniono skrajne wartości.
2b		6 miesięcy	

5.1.1. Wyniki analizy wrażliwości

Analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-konsekwencji dla porównania DZ/1000 z OLF,
- analizy minimalizacji kosztów dla porównania DZ/1000 z HR.

Tabela 56.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna

Terapia	Kategoria	Scenariusz			
		Podstawowy	1	2a	2b
Perspektywa płatnika publicznego					
DZ/1000	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
OLF	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów					
DZ/1000	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
OLF	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
HR	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
DZ/1000 vs HR	Koszty [zł]	■	■	■	■

Tabela 57.
Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna

Porównanie	Opakowanie	Scenariusz analizy			
		Podstawowy	1	2a	2b
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów					
DZ/1000 vs HR	Diohespan 30	12,61	36,87	12,89	12,42
	Diohespan 60	25,21	73,75	25,78	24,83

5.1.2. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Warianty testowane w analizie wrażliwości mają stosunkowo niewielki wpływ na wyniki analizy. Tylko w jednym z testowanych scenariuszy uzyskano jakościową zmianę w wyniku (scenariusz 1, perspektywa NFZ i pacjentów) – w przypadku przyjęcia alternatywnej ceny za tabletkę HR terapia DZ/1000 jest tańsza od terapii HR, w pozostałych analizowanych scenariuszach terapia DZ/1000 jest droższa niż odstępianie od leczenia farmakologicznego oraz droższa niż terapia HR.

5.2. Owrzodzenia żyłne: diosmina vs OLF

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- efektywność terapii,
- prawdopodobieństwo nawrotów,

- przerywanie terapii.
- użyteczności,
- koszty terapii.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, owrzodzenia żyłne

Scenariusz	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Efektywność terapii (Tabela 7)	Wartość minimalna (Tabela 7)	W analizie podstawowej wartości ilorazów szans określono na podstawie średnich wyników analizy efektywności klinicznej. W analizie wrażliwości uwzględniono ilorazy szans wyznaczone przy założeniu, że przyjmują one krańcowe wartości (krańce 95% przedziału ufności).
1b		Wartość maksymalna (Tabela 7)	
2	Prawdopodobieństwo nawrotu (17,3%)	0%	W analizie wrażliwości uwzględniono wariant zakładający zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu owrzodzenia w celu zbadanie wyników analizy w przypadku traktowania każdego przypadku nawrotu owrzodzenia jako nowego zdarzenia, podlegającego odrębnemu leczeniu.
3	Prawdopodobieństwo przerwania terapii (0%)	1,32%	W analizie podstawowej założono brak przerywania terapii ze względu na ograniczoną wiarygodność wyznaczonego odsetka przerywających terapię oraz prawdopodobnie niewie ki jego wpływ na wyniki analizy. Wyznaczony odsetek uwzględniono w analizie wrażliwości.
4	Użyteczności stanów zdrowia (Tabela 14)	Tabela 14	Odnaleziono dwa alternatywne źródła danych. W analizie podstawowej uwzględniono dane z publikacji Michaels 2009 jako, że uzyskane one zostały za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz są spójne z innym źródłem danych (Iglesias 2006). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło danych.
5	Koszt stanów „niewygojone owrzodzenie” (tylko perspektywa NFZ i pacjentów) (Tabela 42)	Tabela 43	Odnaleziono alternatywne źródło danych. W analizie podstawowej uwzględniono koszty oszacowane na podstawie danych NFZ oraz zużycia zasobów raportowanego w odnalezionych publikacjach. W analizie wrażliwości przyjęto średni koszt leczenia pięciu pacjentów z owrzodzeniami.

5.2.1. Wyniki analizy wrażliwości

Analizę dla porównania diosminy z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Tabela 59.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żyłne

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy						
		Podstawowy	1a	1b	2	3	4	5
Perspektywa płatnika publicznego								
DZ/1000	Koszty [zł]	3 372	3 945	2 884	3 192	3 384	3 372	nd

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy						
		Podstawowy	1a	1b	2	3	4	5
OLF	QALY	0,702	0,694	0,709	0,705	0,702	0,885	nd
	Koszty [zł]	4 617	4 617	4 617	4 484	4 627	4 617	nd
	QALY	0,682	0,682	0,682	0,684	0,682	0,858	nd
DZ/1000 vs OLF	Koszty [zł]	-1 245	-672	-1 733	-1 292	-1 243	-1 245	nd
	QALY	0,020	0,012	0,027	0,021	0,020	0,028	nd
	ICUR	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	nd
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
DZ/1000	Koszty [zł]	4 473	5 233	3826	4 234	4 489	4 473	6 058
	QALY	0,702	0,694	0,709	0,705	0,702	0,885	0,702
OLF	Koszty [zł]	6 106	6 106	6 106	5 929	6 118	6 106	8 364
	QALY	0,682	0,682	0,682	0,684	0,682	0,858	0,682
DZ/1000 vs OLF	Koszty [zł]	-1 632	-873	-2 280	-1 695	-1 629	-1 632	-2 306
	QALY	0,020	0,012	0,027	0,021	0,020	0,028	0,020
	ICUR	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje	DZ/1000 dominuje

nd – nie dotyczy

Tabela 60.
Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żyłne

Terapia	Opakowanie	Scenariusz analizy						
		Podstawowy	1a	1b	2	3	4	5
Perspektywa płatnika publicznego								
DZ/1000 vs OLF	Diohespan 30	884,82	449,64	1 394,00	963,10	886,91	1 092,66	nd
	Diohespan 60	1 769,64	899,28	2 788,00	1 926,19	1 773,82	2 185,32	nd
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
DZ/1000 vs OLF	Diohespan 30	689,13	350,40	1 087,25	750,33	690,76	834,62	800,61
	Diohespan 60	1 378,25	700,79	2 174,50	1 500,66	1 381,52	1 669,24	1 601,21

nd – nie dotyczy

5.2.2. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Warianty testowane w analizie wrażliwości mają stosunkowo niewielki wpływ na wyniki analizy. W żadnym z testowanych scenariuszy nie uzyskano jakościowej zmiany w wynikach – we wszystkich analizowanych scenariuszach terapia DZ/1000 jest tańsza i bardziej skuteczna niż OLF.

5.3. Owrzodzenia żyłne: diosmina vs pentoksyfilina

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- koszty terapii,
- czas trwania leczenia.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Koszt PXF ([redacted])	Wartość wyznaczona na podstawie danych z medycyny praktycznej (0,86 zł za tabletkę)	Ceny opakowań preparatów PXF są zróżnicowane w zależności od źródła danych i typu opakowania. W ramach analizy podstawowej przyjęto średni koszt wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości uzyskane na podstawie innych źródeł danych.
1b		Wartość wyznaczona na podstawie danych z aptek internetowych (1,03 zł za tabletkę)	
2a	Średni czas trwania leczenia (5 miesięcy)	4 miesiące	Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu dla diosminy. W celu określenia wpływu tego parametru na wyniki analizy uwzględniono skrajne wartości.
2b		6 miesięcy	

5.3.1. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 62.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [redacted]

Terapia	Kategoria	Scenariusz				
		Podstawowy	1a	1b	2a	2b
DZ/1000	Koszty [zł]	■	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■	■
PXF	Koszty [zł]	■	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■	■
DZ/1000 vs PXF	Koszty [zł]	■	■	■	■	■

Tabela 63.
Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żyłne

Porównanie	Opakowanie	Scenariusz analizy				
		Podstawowy	1a	1b	2a	2b
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów						
DZ/1000 vs PXF	Diohespan 30	■	■	■	■	■
	Diohespan 60	■	■	■	■	■

5.3.2. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

Warianty testowane w analizie wrażliwości mają stosunkowo niewielki wpływ na wyniki analizy. W żadnym z testowanych scenariuszy nie uzyskano jakościowej zmiany w wynikach – we wszystkich analizowanych scenariuszach terapia DZ/1000 jest tańsza niż terapia PXF.

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla diosminy w OŻ wykorzystujących modelowanie przebiegu choroby i określających QALY (strategię wyszukiwania wraz z liczbą uzyskanych wyników przedstawiono w rozdz. 13.3). W walidacji konwergencji uwzględniono natomiast jedną analizę ekonomiczną, w której porównano PXF z placebo (Iglesias 2006 [6]).

Zestawienie QALY uzyskanych w niniejszym opracowaniu oraz w analizie Iglesias 2006 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 64).

Tabela 64.
Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych dla OŻ

Analiza	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	Sposób modelowania	Porównanie	Δ QALY
Analiza podstawowa	1 rok	Brak dyskontowania	Model Markowa	DZ/1000 vs OLF	0,02
Iglesias 2006	1 rok	Brak dyskontowania	Model Markowa	PXF vs OLF	0,02

W niniejszej analizie nie przeprowadzono porównania PXF z OLF. Ze względu na brak różnic w efektach klinicznych między DZ/1000 i PXF, w ramach walidacji zestawiono wyniki uzyskane dla porównania DZ/1000 vs OLF w zbudowanym modelu oraz PXF vs OLF w odnalezionym opracowaniu.

Wyniki w zakresie różnicy w QALY dla porównania leczenia farmakologicznego (DZ/1000 lub PXF) z OLF uzyskane w niniejszej analizie i w analizie Iglesias 2006 są identyczne. Jedną z przyczyn uzyskania zbieżnych wyników jest przyjęcie tego samego zestawu użyteczności w obu analizach, natomiast nieznaczne różnice w przyjętych prawdopodobieństwach przejść nie przekładają się na różnice w wynikach w rocznym horyzoncie czasowym.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Owrzodzenia żyłne

W rocznym horyzoncie czasowym średnia długość życia skorygowana jakością wyniosła 0,702 QALY dla terapii diosminą i 0,682 QALY dla odstąpienia od leczenia farmakologicznego. Różnica w efektach zdrowotnych wyniosła 0,020 QALY na korzyść diosminy.

Z perspektywy **płatnika publicznego** średni roczny koszt leczenia diosminą wyniósł 3 372 zł, natomiast koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł 4 617 zł. Różnica w kosztach wyniosła -1 145 zł. W zestawieniu z wynikami klinicznymi różnica ta oznacza, że terapia diosminą jest interwencją dominującą. Z perspektywy **płatnika publicznego i pacjentów** średni roczny koszt leczenia diosminą wyniósł 4 473 zł, natomiast koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł 6 106 zł. Różnica w kosztach wyniosła -1 632 zł. W zestawieniu z wynikami klinicznymi różnica ta oznacza, że terapia diosminą jest interwencją dominującą.

W 5-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy **płatnika publicznego i pacjentów** średni koszt leczenia diosminą wyniósł [REDAKTOWANE], natomiast koszt leczenia pentoksyfiliną wyniósł [REDAKTOWANE]. Różnica w kosztach wyniosła [REDAKTOWANE]. Wartości współczynnika CER wyznaczone dla tej perspektywy wynoszą [REDAKTOWANE] odpowiednio dla diosminy i pentoksyfiliny.

Wyniki deterministyczne uzyskane w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi wskazują na **dominującą pozycję diosminy** względem braku leczenia farmakologicznego. Wyniki probabilistyczne wskazują, że prawdopodobieństwo tej dominacji wynosi 99,9%.

Przewlekła niewydolność żylna

Zastosowanie diosminy zamiast odstąpienia od leczenia farmakologicznego pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie zmniejszenia obwodu łydki i kostki oraz objętości stopy, zmniejszenie uczucia ciężkości nóg, obrzęku kończyn dolnych, opuchnięcia, nocnych kurczów, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, zaczerwienienia/zasinienia oraz złagodzenia objawów zespołu troficznego. Zastosowanie diosminy wiąże się ze zbliżonymi efektami terapeutycznymi jak zastosowanie hydroksyetylorutozydu.

Z perspektywy **płatnika publicznego i pacjentów** średni koszt leczenia diosminą wyniósł [REDAKTOWANE], koszt leczenia w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego wyniósł 0 zł, natomiast koszt leczenia hydroksyetylorutozydem wyniósł [REDAKTOWANE]. Różnica w kosztach wyniosła [REDAKTOWANE] w porównaniu z hydroksyetylorutozydem. Wartości współczynnika CER wyznaczone dla tej perspektywy wynoszą [REDAKTOWANE].

██████████ odpowiednio dla diosminy, odstąpienia od leczenia farmakologicznego i hydroksyetylorutozydu.

Wnioski

W odniesieniu do podstawowego komparatora w populacji pacjentów z **owrzodzeniami żylnymi** diosmina jest zarówno lepsza, jak i tańsza od odstąpienia od leczenia farmakologicznego. Dodatkowe koszty związane z refundacją leku są rekompensowane przez oszczędności wynikające z krótszego czasu do wyleczenia owrzodzenia. Również w przypadku gdy uwzględnione są jedynie koszty leków (bez wspomnianych wyżej oszczędności) terapia diosminą jest wysoce opłacalna – uzyskana wartość ICUR nie przekracza 10 tys. zł / QALY, jest zatem ponad 10-krotnie niższa od obowiązującego progu opłacalności (119 577 zł za QALY). Tak wysoka opłacalność w świetle ustawy refundacyjnej daje przesłanki do pozytywnej decyzji o refundacji diosminy u pacjentowi owrzodzeniami żylnymi.

W populacji pacjentów z **przewlekłą niewydolnością żylną** zastosowanie diosminy wiąże się z kosztami refundacji w wysokości ██████████ na pacjenta miesięcznie. Koszt ten pozwala uzyskać m.in. takie efekty zdrowotne jak ustąpienie/złagodzenie uczucia ciężkości nóg, zmniejszenie obrzęku kończyn dolnych, zmniejszenie opuchnięcia, bólu i dyskomfortu funkcjonalnego.

Preparat Diohespan produkowany jest w Polsce, co w świetle art. 19 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków stanowi dodatkową przesłankę ku podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji tego preparatu.

8. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

Przewlekła niewydolność żylna

- W analizie efektywności klinicznej stwierdzono różnice w efektywności między diosminą a odstąpieniem od leczenia farmakologicznego. Ocena terapii powinna zatem brać pod uwagę również uzyskiwane efekty, jednak raportowane w badaniach punkty końcowe nie mają przełożenia na jakość życia, zatem nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności. Z tego względu analizę dla porównania diosminy z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji.
- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Horyzont ten jest zgodny z odnalezionymi danymi dotyczącymi średniego czasu stosowania diosminy przez polskich pacjentów.
- Hydroksyetylorutozyd jest lekiem nier refundowanym w Polsce, z tego względu jego cena nie jest regulowana i może się zmieniać dynamicznie. W analizie przyjęto koszty oszacowane na podstawie danych sprzedażowych za rok 2012.
- Jako że hydroksyetylorutozyd nie jest finansowany ze środków publicznych, porównanie z HR zostało przeprowadzone jedynie w celach poglądowych.

Owrzodzenia żyłne

- Analizę dla OŻ przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym ze względu na brak danych pozwalających przeprowadzić wiarygodne modelowanie w dłuższym horyzoncie.
- Horyzont uwzględnionych badań klinicznych wynosił maksymalnie 24 tygodnie. Ze względu na brak danych o średnim czasie potrzebnym do wyleczenia owrzodzenia wyniki ekstrapolowano na roczny horyzont czasowy przyjmując stałe prawdopodobieństwo wyleczenia. Podejście takie może odbiegać od rzeczywistych efektów terapeutycznych.
- W analizie podstawowej dla OŻ założono brak przerywania terapii. Oszacowany na podstawie badań klinicznych odsetek przerywających terapię ma ograniczoną wiarygodność. Wpływ przyjęcia oszacowanego odsetka na wyniki zbadano w ramach analizy wrażliwości.
- Ze względu na fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie oceniające częstość występowania nawrotów u pacjentów stosujących leki uwzględnione w niniejszej analizie, w celu określenia

częstości występowania nawrotów owrzodzeń uwzględniano wszystkie badania, bez względu na oceniane w nich interwencje.

- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym. Horyzont ten jest zgodny z odnalezionymi danymi dotyczącymi średniego czasu stosowania diosminy przez polskich pacjentów.
- Pentoksyfilina jest lekiem nierefundowanym w Polsce, z tego względu jej cena nie jest regulowana i może się zmieniać dynamicznie. W analizie przyjęto koszty oszacowane na podstawie danych sprzedażowych za rok 2012.
- Jako że pentoksyfilina nie jest finansowana ze środków publicznych, porównanie z PXF zostało przeprowadzone jedynie w celach poglądowych.

9. DYSKUSJA

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. W niniejszej analizie oceniono ekonomiczne skutki związane z:

- stosowaniem diosminy w porównaniu z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego oraz dodatkowo z pentoksyfiliłą w populacji pacjentów z owrzodzeniami żylnymi,
- stosowaniem diosminy w porównaniu z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego oraz dodatkowo z hydroksyetylorutozydem w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną.

Analizę dla porównania z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego w populacji pacjentów z OŻ przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, natomiast w populacji pacjentów z PNŻ w formie analizy kosztów-konsekwencji. Punkty końcowe oceniane dla PNŻ nie pozwalają na przełożenie uzyskiwanych wyników zdrowotnych na jakość życia, ani na odniesienie ich do zmian stanu zaawansowania choroby w klasyfikacji CEAP. Nie odnaleziono ponadto opublikowanych analiz kosztów-użyteczności dla tego wskazania. W zaistniałych okolicznościach, mimo lepszej skuteczności diosminy w porównaniu z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego w PNŻ, nie było możliwe wyznaczenie QALY, a tym samym przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania diosminy z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego przewlekłej niewydolności żylną wskazują, że przy koszcie refundacji rzędu 100 zł na pacjenta można oczekiwać poprawy m.in. w zakresie zmniejszenie uczucia ciężkości nóg, obrzęku kończyn dolnych, opuchnięcia, nocnych kurczów, bólu, dyskomfortu funkcjonalnego, zaczerwienienia/zasinienia oraz złagodzenia objawów zespołu troficznego.

Nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przewlekłej niewydolności żylną, zatem nie ma możliwości odniesienia wyników niniejszej analizy do innych opublikowanych wyników. W świetle metodyki niniejszej analizy (analiza kosztów-konsekwencji i CMA dla populacji PNŻ) odniesienie uzyskanych wyników kosztowych do analiz przeprowadzonych w innych państwach wiązałoby się z ograniczeniami wynikającymi z różnic między poziomem oraz strukturą systemów ochrony zdrowia. Zarówno w przypadku odstąpienia od leczenia farmakologicznego, jak i przypadku terapii diosminą, chorzy z owrzodzeniami będą korzystać z innych świadczeń medycznych: wizyt lekarskich, hospitalizacji, antybiotykoterapii, kompresjoterapii – które w dużej mierze są współfinansowane ze środków publicznych. Skrócenie czasu do wygojenia owrzodzenia może zatem skutkować zmniejszeniem kosztów pozostałych świadczeń medycznych. Zależność taka i jej skala została oszacowana w niniejszym opracowaniu w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania diosminy z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego u pacjentów z owrzodzeniami żylnymi. Wnioski płynące z tej analizy wskazują, że dodatkowe koszty związane z refundacją diosminy mogą zostać zrównoważone przez pojawiające się oszczędności, a nawet – że poziom tych oszczędności

będzie wyższy niż koszty finansowania leku. Diosmina wiąże się zatem z lepszymi efektami klinicznymi oraz z niższymi kosztami niż odstąpienie od leczenia farmakologicznego.

Głównym punktem końcowym określającym skuteczność terapii w OŻ jest odsetek pacjentów z całkowicie wyleczonym owrzodzeniem. Horyzont uwzględnionych badań klinicznych wynosił maksymalnie 24 tygodnie, jednak średni czas do wyleczenia owrzodzenia będzie dłuższy (średni odsetek wyleczonych po 24 tygodniach wynosi 65%/44% dla DZ1000/OLF). Ze względu na brak danych o średnim czasie potrzebnym do wyleczenia owrzodzenia wyniki ekstrapolowano na roczny horyzont czasowy przyjmując stałe prawdopodobieństwo wyleczenia. Taka długość okresu modelowania wyników wpisuje się w długość horyzontu w dotychczas opublikowanych analizach ekonomicznych z tego zakresu.

Uzyskane wyniki wskazują na wysoką opłacalność diosminy w porównaniu z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego pomimo, że oszacowane oszczędności wynikające z krótszego czasu leczenia owrzodzeń u pacjentów leczonych diosminą mogą być zaniżone. Zidentyfikowane dane dotyczące kosztów leczenia owrzodzeń dla pięciu przypadków klinicznych są od kosztów oszacowany na podstawie danych zagranicznych. Potencjalnie więc stosowanie diosminy przynosi większe korzyści niż te oszacowane w niniejszej analizie.

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność diosminy w leczeniu owrzodzeń żylnych. Odnaleziono natomiast analizę porównującą opłacalność pentoksyfiliny w porównaniu z odstąpieniem od leczenia (Iglesias 2006). Biorąc pod uwagę fakt, iż w niniejszej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności diosminy oraz pentoksyfiliny należy oczekiwać, że wyniki analizy ekonomicznej w zakresie QALY dla porównań DZ/1000 oraz PXF z odstąpieniem od leczenia farmakologicznego będą zbliżone. Wyniki w zakresie QALY odnalezionej analizy ekonomicznej, zgodnie z oczekiwaniami, są identyczne jak te uzyskane w niniejszej analizie.

W porównaniu z dodatkowymi komparatorami – pentoksyfiliną i hydroksyetylorutozydem, nie wykazano istotnej statystycznie przewagi diosminy. Ze względu na brak refundacji wymienionych leków w Polsce, porównanie względem tych technologii ma jedynie charakter uzupełniający.

Zgodnie z art. 19 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków Komisja Ekonomiczna przygotowując stanowisko uwzględnia działalność naukowo-badawczą i inwestycyjną wnioskodawcy w zakresie związanym z ochroną zdrowia na terytorium Polski, Unii Europejskiej i innych państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu. Preparat Diohespan produkowany jest w Polsce, co świetle wspomnianego zapisu ustawy powinno stanowić dodatkową przesłankę ku objęciu go finansowaniem ze środków publicznych.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Tkaczewska K, Łazowska M, Bagińska A, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Diosmina (Diohespan®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną. HTA Audit 2014.
 2. BIL - Ministerstwo Zdrowia - Informator o lekach. <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start> (1.8.2014).
 3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. | BIP. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2014-r.> (6.11.2014).
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych - Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
 5. Carradice D, Mazari F, Samuel N, i in. Modelling the effect of venous disease on quality of life. *Br J Surg*. 2011; 98(8):1089–98.
 6. Iglesias CP, Claxton K. Comprehensive decision-analytic model and Bayesian value-of-information analysis: pentoxifylline in the treatment of chronic venous leg ulcers. *PharmacoEconomics*. 2006; 24(5):465–478.
 7. Korn P, Patel ST, Heller JA, i in. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. *Journal of Vascular Surgery*. 2002; 35(5):950–957.
 8. Guest JF, Ruiz FJ, Mihai A, i in. Cost effectiveness of using carboxymethylcellulose dressing compared with gauze in the management of exuding venous leg ulcers in Germany and the USA. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21(1):81–92.
 9. Schonfeld W, Villa K, Fastenau J, i in. An economic assessment of Apligraf (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*. 2000; 8(4):251–257.
 10. Scanlon E, Karlsmark T, Leaper D, i in. Cost-effective faster wound healing with a sustained silver-releasing foam dressing in delayed healing leg ulcers - a health-economic analysis. *International Wound Journal*. 2(2):150–160.
 11. Jemec G, Kerihuel J, Ousey K, i in. Cost-Effective Use of Silver Dressings for the Treatment of Hard-to-Heal Chronic Venous Leg Ulcers. *PLoS ONE*. 2014; 9(6):
 12. Stożek-Tutro A, Kobiński J, Jagielska J, i in. Analiza kliniczna. Diosmina (Diohespan®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną i owrzodzeniami żylnymi. HTA Consulting 2014.
 13. Chudek J. Skuteczność i tolerancja diosminy w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością żylną w codziennej praktyce klinicznej. *Problemy Medycyny Rodzinnej*. 2008; 4(25):45–51.
-
15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (31.7.2014).
 16. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (6.11.2014).
 17. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.
 18. Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, i in. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999; 7(4):208–213.
 19. Nelson EA. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence*. 2011; 2011:
 20. Kapp S, Sayers V. Preventing Venous Leg Ulcer Recurrence: A Review [online]. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*, Vol. 16, No. 2, May 2008: 38–47.
 21. McDaniel HB, Marston WA, Farber MA, i in. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic criteria and air plethysmography. *Journal of Vascular Surgery*. 2002; 35(4):723–728.
 22. Ashby RL, Gabe R, Ali S, i in. Clinical and cost-effectiveness of compression hosiery versus compression bandages in treatment of venous leg ulcers (Venous leg Ulcer Study IV, VenUS IV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 383(9920):871–879.

23. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, i in. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9424):1854–1859.
24. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, i in. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Archives of Dermatology*. 1998; 134(3):293–300.
25. Franks PJ, Oldroyd MI, Dickson D, i in. Risk factors for leg ulcer recurrence: a randomized trial of two types of compression stocking. *Age and Ageing*. 1995; 24(6):490–494.
26. Michaels JA, Campbell WB, King BM, i in. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009; 13(56):1–114, iii.
27. Nelson EA, Harper DR, Prescott RJ, i in. Prevention of recurrence of venous ulceration: randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression. *Journal of Vascular Surgery*. 2006; 44(4):803–808.
28. Vandongen Y., Stacey M. Graduated Compression Elastic Stockings Reduce Lipodermatosclerosis and Ulcer Recurrence. *Phlebology*. 2000; (15):33–37.
29. Van Gent WB, Hop WC, van Praag MC, i in. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: a prospective, randomized, multicenter trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2006; 44(3):563–571.
30. Sybrandy JE, van Gent WB, Pierik EG, i in. Endoscopic versus open subfascial division of incompetent perforating veins in the treatment of venous leg ulceration: long-term follow-up. *Journal of Vascular Surgery*. 2001; 33(5):1028–1032.
31. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F, i in. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2003; 25(4):313–318.
32. PubMed (MEDLINE). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (28.7.2014).
33. Indeks Leków MP. <http://indeks.mp.pl/leki/> (1.8.2014).
34. Venoruton forte - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.urpl.gov.pl%2Fsystem%2Fdrugs%2Fpn%2Fcharakterystyka%2F2011-07-22_vrt_forte_chpl.docx&ei=Blz1U9mTA4yqOrL2gOAB&usg=AFQjCNHWYSnEHcioxqS4XIGpzO-5lLZYA&bvm=bv.73231344,d.ZWU.
35. Apteka internetowa Apte24.pl. <http://apte24.pl/> (1.8.2014).
36. Ceneo - porównywanie cen. <http://www.ceneo.pl/> (29.8.2014).
37. Polfilin prolongatum 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/polfilin_prolongatum_spc.pdf.
38. Portal Dbam o Zdrowie - leki, suplementy diety, kosmetyki. <http://www.doz.pl/> (1.8.2014).
39. Internetowa Apteka Magiczna - Apteka Magiczna. <http://www.apteka.magiczna.com/> (1.8.2014).
40. Apteka internetowa Aqua Vitae. <http://www.aquavitae.com.pl/> (1.8.2014).
41. Apteka Fortuna. <http://www.aptekafortuna.pl/> (1.8.2014).
42. Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T, i in. *Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich*. Warszawa 2012.
43. Index - Ogólnopolski Informator o Czasie Oczekiwania Na Świadczenia Medyczne. <http://kolejki.nfz.gov.pl/> (29.9.2014).
44. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP - J37 Owrzodzenia skóry - Rok 2013. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=hDwJL3gwBVY%3d> (31.7.2014).
45. Zarządzenie nr 82/2013/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (31.7.2014).
46. Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do grudnia 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> (31.7.2014).
47. Przypadki kliniczne - Choroba zakrzepowo-zatorowa - serwis dla lekarzy - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/zakrzepica/przypadkikliniczne.html> (29.9.2014).
48. 78-letnia kobieta z bolesnym owrzodzeniem w okolicy kostki przyśrodkowej - Przypadki kliniczne - Choroba zakrzepowo-zatorowa - serwis dla lekarzy - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/zakrzepica/przypadkikliniczne/show.html?id=103319> (29.9.2014).
49. Leczenie ran. 75-letnia kobieta z bolesnym nawrotowym owrzodzeniem podudzia lewego - Przypadki kliniczne - Choroba zakrzepowo-zatorowa - serwis dla lekarzy - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/zakrzepica/przypadkikliniczne/show.html?id=99928> (29.9.2014).

50. Owrzodzenie w przebiegu przewlekłej choroby żylniej - Przypadki kliniczne - Choroba zakrzepowo-zatorowa - serwis dla lekarzy - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/zakrzepica/przypadkikliniczne/show.html?id=94417> (29.9.2014).
51. Owrzodzenie o złożonej etiologii - Przypadki kliniczne - Choroba zakrzepowo-zatorowa - serwis dla lekarzy - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/zakrzepica/przypadkikliniczne/show.html?id=91714> (29.9.2014).
52. Leczenie ran w praktyce klinicznej. Owrzodzenie żyłne - Przypadki kliniczne - Choroba zakrzepowo-zatorowa - serwis dla lekarzy - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/zakrzepica/przypadkikliniczne/show.html?id=88118> (29.9.2014).
53. 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. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (18.8.2014).
54. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/> (28.7.2014).
55. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (28.7.2014).
56. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (28.7.2014).
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://www.aotm.gov.pl/www/> (28.7.2014).
58. Department of Health - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (28.7.2014).
59. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (28.7.2014).
60. CEA Registry Website. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (28.7.2014).
61. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (28.7.2014).
62. Simka M, Majewski E. The social and economic burden of venous leg ulcers: focus on the role of micronized purified flavonoid fraction adjuvant therapy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003; 4(8):573–581.
63. Gliński W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. The Beneficial Augmentative Effect of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on the Healing of Leg Ulcers: An Open, Multicentre, Controlled, Randomised Study. *Phlebology*. 1999; 14:151–157.
64. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. http://www.crd.york.ac.uk/NIHR_CRDWEB/ShowRecord.asp?ID=22000001249#U9YrEzdFnpo (28.7.2014).
65. Gliniski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, i in. [Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized]. *Minerva Cardioangiologica*. 2001; 49(2):107–114.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja CEAP.....	12
Tabela 2.	Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej – przewlekła niewydolność żylna.....	19
Tabela 3.	Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej – owrzodzenia żylna.....	20
Tabela 4.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	24
Tabela 5.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania MPFF vs PLC/BLF – liczba pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami.....	32
Tabela 6.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania PXF vs PLC/BLF – liczba pacjentów z wyleczonymi owrzodzeniami.....	32
Tabela 7.	Efektywność terapii – dane przyjęte w analizie podstawowej (owrzodzenia żylna).....	33
Tabela 8.	Częstość występowania nawrotów owrzodzeń.....	34
Tabela 9.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania.....	36
Tabela 10.	Przerwanie terapii – dane przyjęte w analizie.....	36
Tabela 11.	Średni czas leczenia diosminą.....	37
Tabela 12.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia (MEDLINE).....	37
Tabela 13.	Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w odnalezionych publikacjach.....	39
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie.....	40
Tabela 15.	Cena diosminy.....	40
Tabela 16.	Cena opakowań hydroksyetylorutozydu według danych sprzedażowych.....	41
Tabela 17.	Cena za tabletkę hydroksyetylorutozydu 500 mg.....	41
Tabela 18.	Ceny preparatów zawierających hydroksyetylorutozyd w dawce 500 mg – <i>Medycyna Praktyczna</i>	42
Tabela 19.	Cena hydroksyetylorutozydu – apteki internetowe.....	42
Tabela 20.	Ceny preparatów zawierających hydroksyetylorutozyd w dawce 500 mg – apteki internetowe.....	42
Tabela 21.	Cena hydroksyetylorutozydu przyjęta w analizie.....	43
Tabela 22.	Cena opakowań pentoksyfiliny według danych sprzedażowych.....	44
Tabela 23.	Cena za tabletkę pentoksyfiliny 400 mg.....	44
Tabela 24.	Ceny preparatów zawierających pentoksyfilinę w dawce 400 mg – <i>Medycyna Praktyczna</i>	44
Tabela 25.	Ceny preparatów zawierających pentoksyfilinę w dawce 400 mg – apteki internetowe.....	45
Tabela 26.	Cena pentoksyfiliny przyjęta w analizie.....	45
Tabela 27.	Dawkowanie diosminy, hydroksyetylorutozydu i pentoksyfiliny.....	46
Tabela 28.	Koszty miesięcznej terapii w analizie podstawowej.....	46
Tabela 29.	Przyjęte założenia.....	47
Tabela 30.	Koszt stanu „wygojone owrzodzenia”.....	48
Tabela 31.	Koszt hospitalizacji.....	48
Tabela 32.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	49
Tabela 33.	Koszt chirurgicznego oczyszczania rany.....	49
Tabela 34.	Średni koszt plastra bioaktywnego.....	49
Tabela 35.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	50
Tabela 36.	Koszt antybiotykoterapii na cykl.....	50
Tabela 37.	Koszty związane z leczeniem zainfekowanych owrzodzeń.....	50
Tabela 38.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	51
Tabela 39.	Koszty związane z leczeniem niezainfekowanych owrzodzeń.....	51
Tabela 40.	Koszt stanu „niewygojone owrzodzenia” w horyzoncie 18-tygodniowym.....	51
Tabela 41.	Koszt stanu „niewygojone owrzodzenia”.....	52

Tabela 42.	Średni koszt leczenia owrzodzeń według przypadków klinicznych opisanych na portalu Medycyna Praktyczna	52
Tabela 43.	Koszty stanów uwzględnionych w modelu.....	53
Tabela 44.	Analiza kosztów-konsekwencji dla PNŻ, wyniki kliniczne	54
Tabela 45.	Analiza kosztów-konsekwencji dla PNŻ, wyniki ekonomiczne.....	55
Tabela 46.	Współczynniki kosztów efektywności dla porównania DZ/1000 vs OLF w populacji PNŻ	56
Tabela 47.	Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs HR, przewlekła niewydolność żylna, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	56
Tabela 48.	Wyniki analizy progowej, przewlekła niewydolność żylna.....	57
Tabela 49.	Analiza kosztów-konsekwencji dla owrzodzeń żylnych, wyniki kliniczne	57
Tabela 50.	Wyniki kliniczne dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żylne	58
Tabela 51.	Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żylne	58
Tabela 52.	Współczynniki kosztów użyteczności (ICUR) dla porównania DZ/1000 vs OLF w populacji OŻ	59
Tabela 53.	Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	62
Tabela 54.	Wyniki analizy progowej, owrzodzenia żylne.....	62
Tabela 55.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna	63
Tabela 56.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna	64
Tabela 57.	Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna	64
Tabela 58.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, owrzodzenia żylne.....	65
Tabela 59.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żylne.....	65
Tabela 60.	Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs OLF, owrzodzenia żylne.....	66
Tabela 61.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne.....	67
Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	67
Tabela 63.	Ceny progowe w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne.....	68
Tabela 64.	Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych dla OŻ	69
Tabela 65.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	82
Tabela 66.	Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs HR, przewlekła niewydolność żylna, perspektywa płatnika publicznego.....	85
Tabela 67.	Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne, perspektywa płatnika publicznego.....	85
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna, perspektywa płatnika publicznego, DZ/1000 vs HR	86
Tabela 69.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne, perspektywa płatnika publicznego	86
Tabela 70.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.....	86
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE – populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnej.....	89
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej – populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylnej.....	89
Tabela 73.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE – populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu PNŻ	91
Tabela 74.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej – populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu PNŻ	91
Tabela 75.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	93

Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego	59
Wykres 2. Krzywa opłacalności względem QALY – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego	60
Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	61
Wykres 4. Krzywa opłacalności względem QALY – DZ/1000 vs OLF, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	61

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu dla owrzodzeń żylnych.....	24
Rysunek 2. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem żylnym	38
Rysunek 3. Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych – populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylniej	90
Rysunek 4. Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych – populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi	92

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 65.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w listopadzie 2014 roku (rozdział 3.4.1); skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [5]
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdział 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdział 3.4 i 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 13.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdział 4.3.1
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdział 4.2.2, 4.3.2
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 4.2.3 i 4.3.3

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<p>8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <hr/> <p>9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>10. 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</p> <hr/> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Nie dotyczy (horyzont wynosi 1 rok – rozdz. 2.6 i 2.9)</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdział 3.3</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>W rozdz. 5 przedstawiono podsumowanie zakresów zmienności, uzasadnienie zakresów oraz wyniki analizy wrażliwości</p>
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5</p>
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdział 4</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdział 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdział 3.3 i 13.3</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 10
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 10

13. ANEKS

13.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego

13.1.1. Analiza podstawowa

13.1.1.1. PNŻ – diosmina vs hydroksyetylorutozyd

Całkowity 5-miesięczny koszt terapii z **perspektywy płatnika publicznego** wynosi [REDACTED] dla DZ/1000 i 0 zł dla HR. Różnica w całkowitych kosztach dla porównań DZ/1000 HR wyniosła po [REDACTED] (Tabela 47).

Dodatkowo wyznaczone zostały współczynniki kosztów-efektywności (CER) dla porównywanych interwencji (Tabela 47).

Tabela 66.
Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs HR, przewlekła niewydolność żylna, perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

Terapia	Koszty [zł]	CER [zł/LY]
DZ/1000	[REDACTED]	[REDACTED]
HR	[REDACTED]	[REDACTED]
DZ/1000 vs HR	[REDACTED]	[REDACTED]

Współczynniki CER wyznaczono dla LY

13.1.1.2. OŻ – diosmina vs pentoksyfilina

Całkowity 5-miesięczny koszt terapii z **perspektywy płatnika publicznego** wynosi [REDACTED] dla terapii DZ/1000 i 0 zł dla terapii PXF. Różnica w całkowitych kosztach wyniosła [REDACTED] wskazując, że terapia DZ/1000 jest droższa niż terapia PXF (Tabela 53).

Dodatkowo wyznaczone zostały współczynniki kosztów-efektywności (CER) dla porównywanych interwencji (Tabela 53).

Tabela 67.
Wyniki ekonomiczne dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylna, perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

Terapia	Koszty [zł]	CER
DZ/1000	[REDACTED]	[REDACTED]
PXF	[REDACTED]	[REDACTED]
DZ/1000 vs PXF	[REDACTED]	[REDACTED]

Współczynniki CER wyznaczono dla LY

13.1.2. Analiza wrażliwości

13.1.2.1. PNŻ – diosmina vs hydroksyetylorutozyd

Tabela 68.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, przewlekła niewydolność żylna, perspektywa płatnika publicznego, DZ/1000 vs HR

Terapia	Kategoria	Scenariusz			
		Podstawowy	1	2a	2b
DZ/1000	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
HR	Koszty [zł]	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■
DZ/1000 vs HR	Koszty [zł]	■	■	■	■

13.1.2.2. OŻ – diosmina vs pentoksyfilina

Tabela 69.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DZ/1000 vs PXF, owrzodzenia żylne, perspektywa płatnika publicznego

Terapia	Kategoria	Scenariusz				
		Podstawowy	1a	1b	2a	2b
DZ/1000	Koszty [zł]	■	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■	■
PXF	Koszty [zł]	■	■	■	■	■
	CER	■	■	■	■	■
DZ/1000 vs PXF	Koszty [zł]	■	■	■	■	■

13.2. Parametry modelu

Tabela 70.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Threshold	119 577	–	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich
Efektywność terapii						
OR_24ws_MPF	2,70	0,63	Lognormalny	1,77-4,13	MIN / MAX zakresu zmienności	Iloraz szans dla skuteczności DZ/1000 względem OLF
OR_24ws_PXF	2,62	0,85	Lognormalny	1,49-4,62	–	Iloraz szans dla skuteczności PXF względem OLF

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
HealingRate_24ws_PLC	0,44	0,02	Beta	–	–	Skuteczność OLF
RelapseRate	0,17	0,01	Beta	–	0,00	Prawdopodobieństwo nawrotu
TreatmentDiscountRate	0,00	–	–	–	0,0132	Prawdopodobieństwo przerwania terapii
Użyteczności						
UtilityDifference	0,11	0,05	Beta	–	–	Różnica między użytecznością stanu „wygojone owrzodzenie” i „niewygojone owrzodzenie”
UtilityUlcer	0,64	–	–	–	0,85	Użyteczność stanu „Niewygojone owrzodzenie (leczenie)”
UtilityNoUlcer	0,75	–	–	–	0,90	Użyteczność stanu „Wygojone owrzodzenie”
UtilityDiscount	0,64	–	–	–	0,85	Użyteczność stanu „Niewygojone owrzodzenie (brak leczenia)”
Koszty						
CostsMPFF30 (ex factory)	█	–	–	–	–	Cena ex-factory opakowania Diohespan 30
CostsMPFF60 (ex factory)	█	–	–	–	–	Cena ex-factory opakowania Diohespan 60
CostsPXF (per tablet)	█	–	–	–	I: 0,86 (NFZ + pacjent) II: 1,03 (NFZ + pacjent)	Cena PXF za tabletkę
DosePXF (tablets per day)	3,00	–	–	–	–	Dzienna dawka PXF
StateCostsUlcer	613,99 (NFZ) 812,48 (NFZ + pacjent)	261,03 (NFZ) 371,33 (NFZ + pacjent)	Gamma	–	–	Koszty stanu „Niewygojone owrzodzenie (leczenie)”
StateCostsNoUlcer	0,00	–	–	–	–	Koszty stanu „Wygojone owrzodzenie”
StateCostsDiscount	613,99 (NFZ) 812,48 (NFZ + pacjent)	261,03 (NFZ) 371,33 (NFZ + pacjent)	Gamma	–	–	Koszty stanu „Niewygojone owrzodzenie (brak leczenia)”
Analiza minimalizacji kosztów						
DrugCostsHR	█	–	–	–	1,47 (NFZ + pacjent)	Cena HR za tabletkę
DoseHR1	2	–	–	–	–	Dzienna dawka HR (pierwsze 14 dni)
DoseHR2	1	–	–	–	–	Dzienna dawka HR (po 14 dniach)
LengthOfTreatment_CMA	5	–	–	3,9-5,6	MIN / MAX zakresu zmienności	Średni czas trwania leczenia w PNŻ

13.3. Przegląd analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania diosminy z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacjach, przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [32],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [54],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [55],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [56],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [57],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [58],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [59],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [60],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [61].

Przeszukania dokonano osobno dla każdej z dwóch rozważnych populacji w dniach 22–23. lipca 2014 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz rozważaną interwencję. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 71, Tabela 72, Tabela 73, Tabela 74).

Populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żyłnej

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE dla populacji pacjentów z objawami PNŻ odnaleziono 6 publikacji. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 96 wyników. W sumie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 102 prace.

Kryteria selekcji publikacji obejmowały:

- analiza oceniała opłacalność diosminy,
- analiza przeprowadzona w formie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności,
- obejmowała wszystkie stadia PNŻ (wykluczono np. prace dotyczące populacji z owrzodzeniami).

Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Łącznie przeanalizowano 2 prace w wersji pełnotekstowej. Nie zidentyfikowano prac spełniających kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Dokładny sposób selekcji odnalezionych prac przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 3).

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych zestawiono w tabeli na końcu rozdziału (Tabela 75).

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE – populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylniej

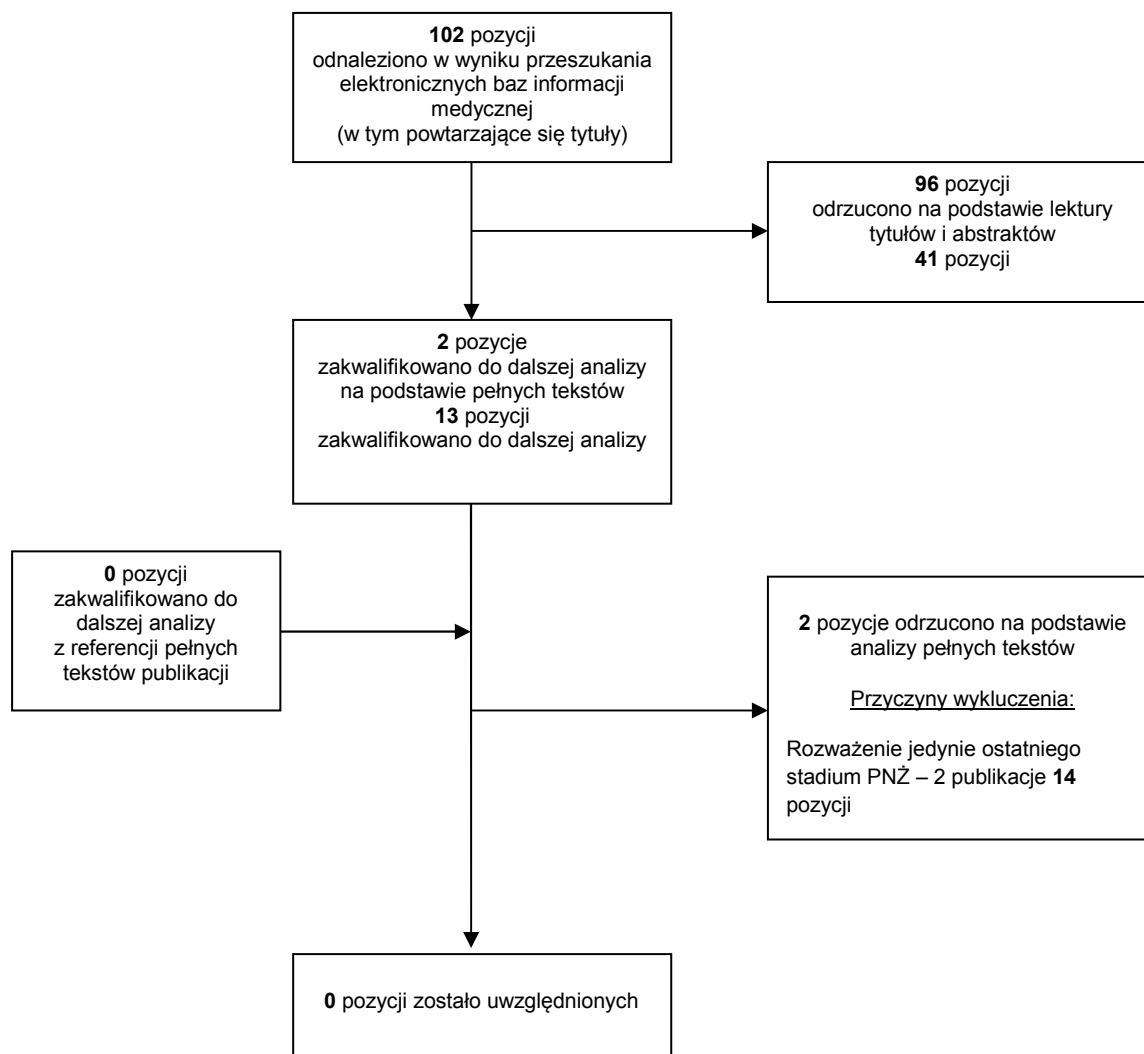
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	diosmin OR MPFF OR micronized purified flavonoid fraction OR Diohespan OR Daflon OR Detralex OR micronized diosmin OR flavonoids	71 940
#2	chronic venous disease OR chronic venous insufficiency	13 343
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	872 317
#4	#1 AND #2 AND #3	6
Data przeszukania: 21. lipca 2014		

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej – populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żylniej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a b}							
		ISPOR	PBAC	DARE ^d	CEAR	SMC	CADTH	AOTM ^c	NICE
1	diosmin	0	6	3	0	0	0	0 ^c	0
2	MPFF	0	0	2	0	0	0	0	0
3	micronized purified flavonoid fraction	0	1	1	0	5	3	0 ^c	0
4	Diohespan	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Daflon	0	0	4	0	0	0	0	0
6	Detralex	0	0	0	0	0	0	0	0
7	flavonoids	1	51	19	0	0	0	0 ^c	0
Data przeszukania		22. lipca 2014							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarkę umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) w polskojęzycznej bazie AOTM szukano wyrażenia diosmina, zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa oraz flawonoidy; d) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA

Rysunek 3.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych – populacja pacjentów z objawami przewlekłej niewydolności żyłnej



Populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE dla populacji pacjentów z objawami przewlekłej odnaleziono 3 publikacje. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 96 wyników. W sumie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 99 prac.

Kryteria selekcji publikacji obejmowały:

- analiza oceniała opłacalność diosminy,
- analiza przeprowadzona w formie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności,
- dotyczyła populacji z owrzodzeniami w przebiegu PNŻ.

Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie

uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie z referencjami 5 prac zostało zakwalifikowanych do analizy w wersji pełnotekstowej. Do jednej z wyselekcjonowanych publikacji nie uzyskano dostępu.

Ostatecznie zidentyfikowano 4 prace spełniające kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Dokładny sposób selekcji odnalezionych prac przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 4).

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych zestawiono w tabeli na końcu rozdziału (Tabela 75).

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE – populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu PNŻ

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	diosmin OR MPFF OR micronized purified flavonoid fraction OR Diohespan OR Daflon OR Detralex OR micronized diosmin OR flavonoids	71 940
#2	Venous ulcers OR stasis ulcers OR varicose ulcers OR ulcus cruris	6 889
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	872 317
#4	#1 AND #2 AND #3	3
Data przeszukania: 21. lipca 2014		

Tabela 74.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej – populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu PNŻ

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a b}							
		ISPOR	PBAC	DARE ^d	CEAR	SMC	CADTH	AOTM ^c	NICE
1	diosmin	0	6	3	0	0	0	0 ^c	0
2	MPFF	0	0	2	0	0	0	0	0
3	micronized purified flavonoid fraction	0	1	1	0	5	3	0 ^c	0
4	Diohespan	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Daflon	0	0	4	0	0	0	0	0
6	Detralex	0	0	0	0	0	0	0	0
7	flavonoids	1	51	19	0	0	0	0 ^c	0
Data przeszukania		22. lipca 2014							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) w polskojęzycznej bazie AOTM szukano wyrażen diosmina, zmikronizowana oczyszczona frakcja flawonoidowa oraz flawonoidy; d) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA

Rysunek 4.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych – populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi

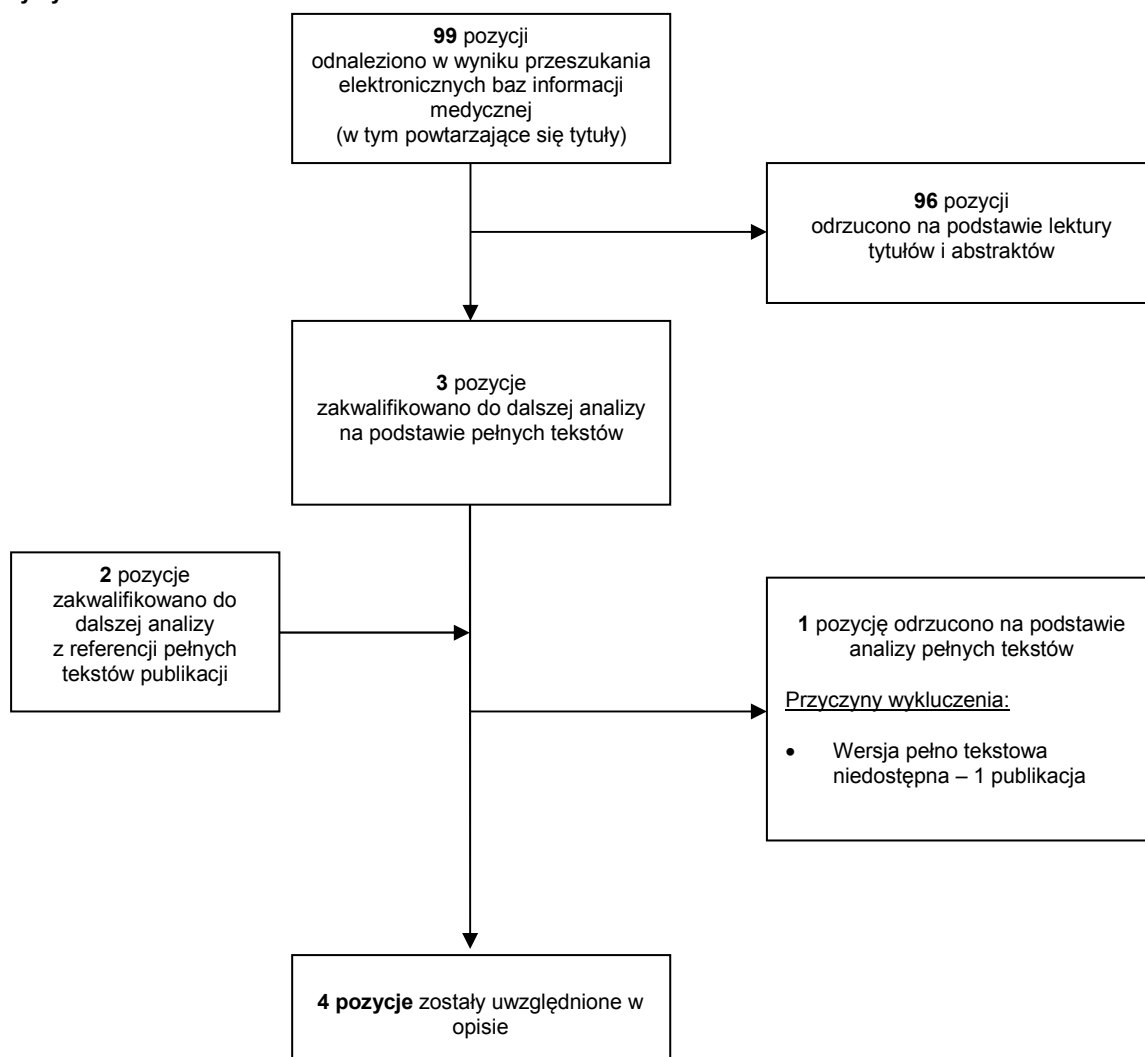


Tabela 75.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Populacja pacjentów z owrzodzeniami żylnymi powstałymi w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej							
Simka 2003 [62]	Pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych powstałych w wyniku PNŻ	MPFF + terapia konwencjonalna vs terapia konwencjonalna ^a	Analiza kosztów-efektywności	6 miesięcy	Francja, płatnik publiczny	Koszty: MPFF + terapia konwencjonalna: 476,5\$ terapia konwencjonalna: 515,4\$ CER: MPFF + terapia konwencjonalna: 1025,2 \$ / wyleczone owrzodzenie terapia konwencjonalna: 1871,9 \$ / wyleczone owrzodzenie	Brak dyskontowania
Glinski 1999 [63], NHS EED 2005 [64]	Pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych powstałych w wyniku PNŻ	MPFF + leczenie miejscowe vs leczenie miejscowe	Analiza kosztów-efektywności	6 miesięcy	Polska, perspektywa społeczna (nie uwzględniono kosztów pośrednich)	Koszty: MPFF + leczenie miejscowe: 1992,20 zł (476,49€) leczenie miejscowe: 2079,27 zł (515,44€) Odsetek pacjentów całkowicie wyleczonych: MPFF + leczenie miejscowe: 46,5% leczenie miejscowe: 27,5% ICER: 839 € / jednostkę efektywności	Brak dyskontowania
Glinski 2001 [65]	Pacjenci z owrzodzeniami kończyn dolnych powstałych w wyniku PNŻ	MPFF + terapia konwencjonalna vs terapia konwencjonalna ^a	Analiza kosztów-efektywności	24 tygodnie	Polska	CER MPFF + terapia konwencjonalna: 1026,2 € terapia konwencjonalna: 1871,8 €	Brak dyskontowania

a) terapia konwencjonalna – środki do stosowania miejscowego, opatrunki, kompresjoterapia