



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Daivobet (*kalcyotropiol + betametazon*), żel  
we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy  
owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe  
leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym  
do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na  
skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-04/2012

Data ukończenia: 7 luty 2013

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia, [REDACTED]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię	Konflikt interesów	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK -22.01.2013	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK – 02.01.2013	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK -17.01.2013	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK – 02.01.2013	TAK	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej: [REDACTED].

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych,  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji,  
**BMD** – dipropionian betametazonu  
**bid** – dwa razy dziennie (łac. *bis in die*),  
**BSA** – powierzchnia skóry zmienionej chorobowo (ang. *Body Surface Area*),  
**CDB** – cena detaliczna brutto,  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego,  
**CI** – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*),  
**CZN** – cena zbytu netto,  
**CAL** – kalcypotriol,  
**CAL/BMD** – produkt złożony: kalcypotriol + betametazon,  
**DKI** – deklaracja konfliktu interesów,  
**DN** – działania niepożądane,  
**FDA** – Agencja ds. Żywności i Leków w USA (ang. *Food and Drug Administration*),  
**GKS** – glikokortykosteroidy,  
**IGA** – (ang. *Investigator's Global Assessment*), skala oceny odpowiedzi na leczenie z punktu widzenia lekarza,  
**IS** – wynik istotny statystycznie,  
**ITT** – (ang. *intention to treat*) analiza zgodna z intencją leczenia,  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej,  
**LB** – leczenie biologiczne,  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.),  
**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),  
**N** – liczba pacjentów w badaniu,  
**n** – liczba pacjentów w grupie,  
**nd** – nie dotyczy,  
**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym,  
**NS** – wynik nieistotny statystycznie,  
**OR** – iloraz szans (ang. *odds ratio*),  
**p** – wartość p,  
**PASI** – wskaźnik nasilenia łuszczyca (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*),  
**PGA** – (ang. *Patient's Global Assessment*), skala satysfakcji z leczenia z punktu widzenia pacjenta,  
**PLC** – placebo;  
**PPA** – analiza zgodna z protokołem badania (ang. *per protocol analysis*),  
**qd** – raz dziennie (łac. *quaque die*),  
**RB** – korzyść względna (ang. *relative benefit*),  
**RCT** – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomised control trial*),  
**RD** – różnica ryzyk (ang. *risk difference*),  
**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji,  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388),  
**RP AOTM** – Rada Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych,

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – instrumenty podziału ryzyka (ang. *risk sharing schemes*),

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji,

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.),

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.),

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.5.2. Status rejestracyjny .....	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	51
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	51
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>52</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	61
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>63</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	70
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>70</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>70</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>70</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>72</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	72
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	73
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	74
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>75</b>
<b>11. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>77</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>79</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>84</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>87</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

**Data: 2012-11-29; znak pisma: MZ-PLR-460-14222-3/JA/12**

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- **Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), żel, 50 + 0,05 µg + mg/g, 30 g, kod EAN 5909990948376**
- **Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), żel, 50 + 0,05 µg + mg/g, 60 g, EAN 5909990948383**

Wnioskowane wskazanie: **miejscowe leczenie łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczyca plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy**

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:**
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione
- 

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): XXXXXXXXXX

---

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

**30 g, kod EAN 5909990948376 - XXXXXXXXXX**

**60 g, EAN 5909990948383 - XXXXXXXXXX**

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- XXXXXXXXXX  XXXXXXXXXX
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: **LEO PHARMA A/S, Ballerup Industriparken 55, DK-2750 Dania**

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: **LEO PHARMA A/S, Ballerup, Industriparken 55, DK-2750 Dania.**

Pełnomocnik w Polsce: **Małgorzata Domżał-Bocheńska, Leo Pharma Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa.**

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku
Calcipotriolum + Betamethasonum	Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S	<b>Daivobet</b> maść (50 mcg + 0,5 mcg)/g
	Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S	<b>Xamiol</b> żel (50 mcg + 0,5 mg)/g

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku
Calcipotriolum	Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S	<b>Daivonex</b> krem 50 mcg/g
	Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S	<b>Daivonex</b> maść 50 mcg/g
	Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S	<b>Daivonex</b> płyn na skórę 50 mcg/ml
	Sandoz GmbH	<b>Sorel Plus</b> maść 50 mcg/g
	Sandoz GmbH	<b>Calcipotriol Sandoz</b> roztwór na skórę 0,05 mg
Betamethasonum	Belupo s.r.o.	<b>Beloderm</b> krem 0,5 mg/g
	Belupo s.r.o.	<b>Beloderm</b> Maść 0,5 mg/g
	Schering-Plough Europe	<b>Diprolene</b> krem 0,5 mg/g
	Schering-Plough Europe	<b>Diprolene</b> maść 0,5 mg/g
	Schering-Plough Europe	<b>Diprosone</b> krem 0,5 mg/g
	Schering-Plough Europe	<b>Diprosone</b> maść 0,5 mg/g
Betamethasoni valeras	GlaxoSmithKline Export Ltd.	<b>Betnovate</b> krem 1,22 mg/g
	GlaxoSmithKline Export Ltd.	<b>Betnovate</b> maść 1,22 mg/g
	GlaxoSmithKline Export Ltd.	<b>Betnovate</b> płyn na skórę 1,22 mg/g
Betamethasoni dipropionas	Sandoz GmbH	<b>Kuterid</b> maść 0,64 mg/g

**Źródło:** Załącznik do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2011 r.



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 listopada 2012 r. znak: MZ-PLR-460-14222-3/JA/12 (data wpływu do AOTM 29 listopada br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego **Daivobet (Calcipotriolum + Betamethasonum), żel, 50 + 0,05 µg + mg/g, 30 g, kod EAN 5909990948376 oraz 60 g, EAN 5909990948383; we wskazaniach: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.**

Pierwotnie do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

**Analiza problemu decyzyjnego.**

**Analiza kliniczna.**

**Analiza ekonomiczna.**

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:**

•

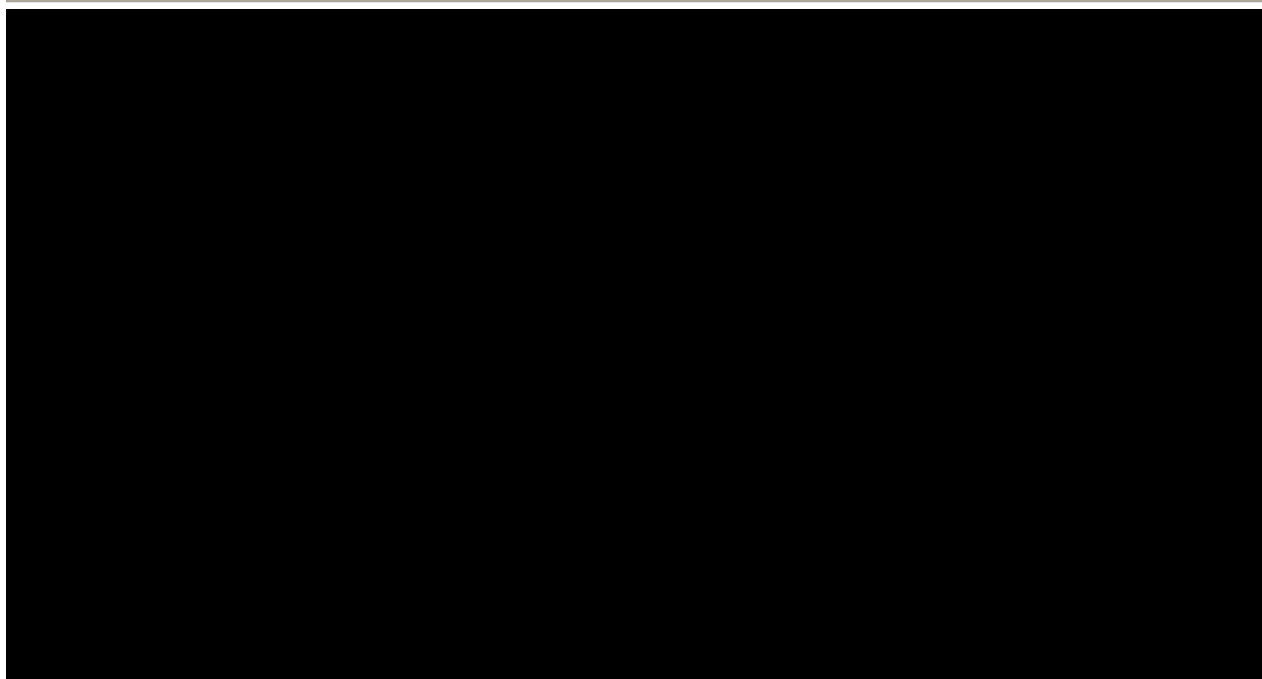
**Analiza racjonalizacyjna:**

Pismem z dnia 12 grudnia 2012 r., znak: AOTM-DS-4350-04(8)/AW/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Daivobet względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 13 grudnia znak: MZ-PLR-460-17302-1/JA/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu wnoszącego o objęcie refundacją Daivobet w ocenianym wskazaniu, firmy Leo Pharma Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 7 stycznia 2013 r., (data wpływu do Agencji 9 stycznia 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Daivobet, przedłożone przez firmę Leo Pharma Sp. z o.o. w postaci dokumentu odnoszącego się do poszczególnych podnoszonych kwestii.

W złożonym wniosku, jako argumenty za niezwłocznym objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje szereg okoliczności:

[Redacted content]



## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Daivobet®(calcipotriolum, bethamethasonum(50 mcg + 0,5 mg)/g, żel, 15 i 30 g, we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczyca zwyczajnej (psoriasis vulgaris) nie był wcześniej oceniany w AOTM. Nie był i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Daivobet®(calcipotriolum, bethamethasonum(50 mcg + 0,5 mg)/g, maść, 15 i 30 g, był przedmiotem oceny Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP
Stanowisko RK nr 14 z dnia 26 marca 2012 r. w zakresie zasadności zakwalifikowania leku Daivobet® (calcipotriolum+betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczyca zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”, jako świadczenia gwarantowanego	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczyca zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady potwierdzona badaniami klinicznymi skuteczność terapii łączonej calcipotriol/betametazon, dwóch substancji o różnych mechanizmach działania, w łuszczyca wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdą substancją z osobna. Oba składniki leku z uwagi na różne właściwości fizyczne nie mogą być stosowane jednocześnie w osobnych preparatach.</p>

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji był wcześniej preparat Neotigason® (acitretinum) oraz leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab). Obydwie technologie uzyskały pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Acitretinum</b>			
„Leczenie ciężkich postaci łuszczyca oraz ciężkich	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r.</b>	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych i zmianę sposobu oraz	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania

<p>zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”</p>	<p>w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/ zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ciężkich postaci łuszczyca oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”</p> <p><b>Rekomendacja nr 10/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r.</b> w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej we wskazaniu „Leczenie ciężkich postaci łuszczyca oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”</p>	<p>poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkich postaci łuszczyca oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie uzasadnia wysoka skuteczność kliniczna preparatu oraz zadawalające bezpieczeństwo stosowania.</p>	<p>świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego leczenie ciężkich postaci łuszczyca oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z uwagi na z wysoką skuteczność oraz zadawalające bezpieczeństwo stosowania leku. Prezes Agencji uważa jednocześnie za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia.</p>
<b>Leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab</b>			
<p>„Leczenie łuszczyca plackowatej lekami biologicznymi”</p>	<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r.</b> w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczyca plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><b>Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r.</b> w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczyca plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczyca plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– uściślenia definicji remisji,</li> <li>– ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego,</li> <li>– ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczyca plackowatej. Opiniowany program obejmuje stosowanie leków skutecznych w kontroli objawów łuszczyca, których podawanie wymaga jednak ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych. Z tego względu program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia.</p> <p>Inne agencje HTA rekomendują finansowanie leczenia biologicznego łuszczyca plackowatej z wykorzystaniem ocenianych interwencji, z ograniczeniem finansowania do wąskiej populacji chorych z</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczyca plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z warunkami określonymi w Stanowisku Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego. Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej, obejmującej pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczyca plackowatej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub naświetlania PUVA.</p> <p>W przypadku zastosowania leków biologicznych w porównaniu do placebo, najwyższa korzyść kliniczna występuje w przypadku infliksimabu, oraz kolejno ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu. Podkreślić</p>

		<p>ciężką łuszczycą, spełniającej restrykcyjne kryteria włączenia. Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w innych punktach, wskazanych w uchwale.</p>	<p>jednak należy fakt, iż zastosowanie terapii biologicznej wiązało się również z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych m.in. infekcji oraz nowotworów.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo. Współczynniki efektywności kosztowej (ICER) lub użyteczności kosztów (ICUR) dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach leczenia biologicznego tj. adalimumabu, infliksimabu, etanerceptu i ustekinumabu kształtują się poniżej progu efektywności kosztowej obowiązującego w poszczególnych krajach. [...]</p> <p>Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>
--	--	--	---

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: L40.0 Łuszczyca pospolita.

Łuszczycę (*psoriasis*) definiuje się jako niezakaźną chorobą grudekwo-łuszczającą, związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze. Łuszczyca jest przewlekłą autoimmunologiczną, nawrotową chorobą skóry, o podłożu genetycznym. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Choroba objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, brunatno-czerwonych blaszek, o drobnopłatkowej łuszczącej powierzchni, początkowo drobnych, z czasem zlewających się w blaszki szerszące się obwodowo. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, uogólniać się na tułów, a także pokrywać znaczne obszary skóry.

Wyróżnia się 3 podstawowe kliniczne typy łuszczycy, traktowane jako odrębne jednostki chorobowe:

- łuszczycę zwykłą (łac. *psoriasis vulgaris*), kod ICD10: L40.0;
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*), kod ICD10: L40.1/3;
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*), kod ICD10: L40.5;
- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*) – postaci tej nie traktuje się jako odrębnej jednostki chorobowej, lecz jako skrajnie ciężką postać, mogącą wystąpić w przebiegu każdej z trzech powyższych odmian.

Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwykła (plackowata), występująca w ok. 80% przypadków.

Wykwity łuszczycy zwykłej występują zazwyczaj nad wystającymi punktami kostnymi (łokcie, kolana, ręce, okolica krzyżowa) oraz na skórze owłosionej głowy. (*Nockowski 2012*)

W przypadku łuszczycy fizyczna ocena ciężkości choroby nie w pełni koresponduje z wpływem na jakość życia chorego. Dlatego tak ważna jest ocena nie tylko objawów skórnych, ale również ocena jakości życia. Służą do tego różnego rodzaju skale pomiarowe, z których część jest specyficzna tylko dla łuszczycy. Należą do nich, m.in.: typowe dla łuszczycy: PSORIQoL (ang. Psoriasis Index of Quality of Life), PLSI (ang. Psoriasis Life Stress Inventory), PDI (ang. Psoriasis Disability Index), QES (ang. Questionnaire on Experience with Skin Complaints), DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) (*Neneman-Hirsch 2011*)

### Epidemiologia

Podawana w piśmiennictwie częstość występowania łuszczycy przyjmuje bardzo różne wartości, które mogą być wynikiem różnic metodologicznych, ale także uwarunkowań genetycznych, demograficznych i środowiskowych danych populacji. W Zachodniej Afryce odnotowuje się znacznie mniejsze rozpowszechnienie łuszczycy niż w Europie, dwukrotnie mniejsze w porównaniu z amerykańską rasą kaukaską (1,3% vs 2,5%), zaś w populacji wschodniej Azji jest poniżej 1% (*CPGC 2009*) W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 % .

Łuszczyca jest rzadko spotykana u dzieci poniżej 5 roku życia. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16 a 22 oraz między 57 a 60 rokiem życia. (*FMSD 2005*)

Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych oszacowano liczbę chorych na łuszczycę w Polsce na ok. 760 tys. (2% rozpowszechnienia), z czego ok. 80%, czyli 600 tys. ma łagodną postać, którą leczy się głównie miejscowo.

### Etiologia i patogeneza

Na chwilę obecną bezpośrednia przyczyna łuszczycy wciąż pozostaje nieznana. Istotą procesu chorobowego jest nadmierna proliferacja keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu komórek naskórka są następstwem zaburzenia funkcji limfocytów T. Ocenia się, iż u osoby chorej, u której zmiany łuszczycowe obejmują 20% powierzchni ciała, liczba limfocytów T w blaszkach łuszczycowych 3-krotnie przewyższa liczbę limfocytów krążących we krwi. Limfocyty pomocnicze CD4+(Th) dominują w skórze właściwej, natomiast limfocyty cytotoksyczne CD8+ (Tc), co jest swoistą cechą łuszczycy, gromadzą się głównie w naskórku. (*Nedoszytko 2008*)

Istnieją dwie teorie wyjaśniające związek pomiędzy hiperproliferacją keratynocytów i aktywacją układu immunologicznego. Pierwsza z nich sugeruje, że podstawą reakcji łuszczycowej są zaburzenia aktywacji układu immunologicznego. Stymulacja limfocytów i dalsza kaskada reakcji zapalnej miałaby w tym przypadku odbywać się przy udziale antygenów czy autoimmunizacji. Druga teoria zakłada, że genetycznie



predysponowane keratynocyty są bezpośrednio aktywowane przez czynniki zewnętrzne i indukowane do syntezy i wydzielania cytokin, aktywujących limfocyty T.

Rozwój łuszczycy uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi. Choroba jest najprawdopodobniej poligenopatią, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, z niekompletną penetracją genu. Najwcześniej zdefiniowanym czynnikiem łączonym z występowaniem choroby jest układ antygenów zgodności tkankowej HLA, którego geny zlokalizowane są m.in. na krótkim ramieniu chromosomu 6. Stwierdzono, że u pacjentów z łuszczycą częściej występują niektóre fenotypy układu HLA, m.in. fenotyp HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, a zwłaszcza HLA-Cw6, którego gen zlokalizowano w *loci* nazwanym PSORS 1 (*psoriasis susceptibility locus*). PSOR 1 najsilniej predysponuje do zachorowania na łuszczycę. Wyniki najnowszych badań nad podłożem genetycznym łuszczycy wskazują również na inne geny związane z łuszczycą, zlokalizowane m.in. na chromosomie 1, 3, 4, 16 i 17.

Antygen HLA-Cw6 wpływa także na wiek ujawnienia się choroby i stanowi kryterium wyodrębnienia dwóch genetycznych typów łuszczycy:

- typ I (młodzieńczy) – ujawnia się zwykle przed 40. rokiem życia, charakteryzuje się częstym występowaniem wśród członków rodziny i ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami oraz obecnością antygeny HLA-Cw6 w 80% przypadków; stanowi ok. 75% wszystkich przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą;
- typ II (dorosłych) – ujawnia się po 40. roku życia, ze szczytem zachorowania w 60. roku życia, raczej nie obserwuje się występowania rodzinnego, a przebieg jest łagodniejszy; obecność antygeny HLA-Cw6 stwierdza się w 15% przypadków; stanowi ok. 25% przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą.

Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Wśród czynników endogennych wyróżnia się infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze), leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne,  $\beta$ -blokery, ACE-blokery, rzadko: niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny), czynniki psychogenne (stres psychiczny), czynniki endokrynne (hipokalcemia, wahania hormonalne w okresie ciąży lub menopauzy), dieta, alkohol, papierosy. Do czynników egzogennych należą: szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej już skóry (określany mianem objawu Köebnera), czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, leczenie akupunkturą), czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne, podrażnienia preparatami zewnętrznymi stosowanymi w terapii), dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyny powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych). (Łuczowska 2005)

### Klasyfikacja

- łagodna (tzn. o niewielkim nasileniu wyrażonym wskaźnikiem PASI <10 pkt, zajmującą <10% powierzchni skóry oraz niepowodująca znacznego obniżenia jakości życia – wskaźnik DLQI <10 pkt),
- umiarkowana do ciężkiej (tzn. o znacznym nasileniu wyrażonym wskaźnikiem PASI >10 pkt, zajmującą >10% powierzchni skóry oraz powodująca znaczne obniżenie jakości życia – wskaźnik DLQI >10 pkt). (Mrowietz 2011)

### Obraz kliniczny

Łuszczyca zwykła cechuje się obecnością na skórze brunatno-czerwonych grudek, stanowiących pierwotne wykwit w przebiegu choroby. Grudki stopniowo szerzą się obwodowo tworząc rumieniowo-złuszczające zmiany pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami łuszczycowymi (*plaques psoriasis*), widocznie odgraniczone od zdrowej skóry; wykwit większe od 1 cm określane są blaszkami. W typowym obrazie zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan, wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolicy krzyżowej, łuszczyca może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała. Ze względu na morfologię zmian skórnych wyróżnia się następujące podtypy łuszczycy zwykłej: łuszczyca wysiewna, łuszczyca monetowata, łuszczyca geograficzna, łuszczyca obrączkowata oraz łuszczyca wysiękowa. Każdemu z głównych typów łuszczycy zmianom skórnym towarzyszyć mogą zmiany paznokciowe; sytuacja taka dotyczy ok. 1/3 pacjentów. (Łuczowska 2005)

Skóra głowy często stanowi pierwszą lokalizację zmian łuszczycowych. Kliniczne objawy łuszczycy w obrębie skóry głowy są bardzo zmienne – od niewielkiego, ledwo dostrzegalnego złuszczenia do nasilonej hiperkeratozy. Choroba przyjmuje postać zgrubiałych placków, dokładnie odgraniczonych od skóry zdrowej lub rozlanych na czoło i skórę za uszami. (Zawirska 2010)

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzania się zmian. Nawroty choroby często występują jesienią i wiosną, co można wyjaśnić prowokującym działaniem infekcji dróg oddechowych i zmniejszeniem nasłonecznienia w tym okresie. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są całkowicie nieprzewidywalne.

**Leczenie i cele leczenia**

Linie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej):

- I linia: leki o działaniu miejscowym (złuszczające, redukcyjne, emolienty) +/- naświetlanie PUVA,
- II linia: systemowe kortykosteroidy (imunosupresyjne: metotreksat, acytretyna, cyklosporyna) +/- naświetlanie PUVA,
- III linia: leki biologiczne: inhibitory TNF; blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.

Zgodnie z europejskim konsensusem z roku 2011 chorzy z łuszczycą łagodną w pierwszej kolejności powinni stosować leczenie miejscowe.

Obecnie dostępnych jest kilka grup preparatów miejscowych do stosowania w łuszczycy (Tabela poniżej). Część z nich, np. cygnolina czy dziegieć, stosowane są w terapii tej dermatozy od bardzo dawna, inne z kolei (np. pochodne witaminy D<sub>3</sub>, retinoidy, czy inhibitory kalcyneuryny) wdrożono do leczenia na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. W ostatnim okresie obserwuje się stopniowe zastępowanie leków recepturowych (np. cygnoliny) preparatami gotowymi. Leki gotowe są stabilniejsze, mogą być dłużej przechowywane po otwarciu opakowania, a ich skład jest precyzyjnie ustalony. Z drugiej strony zawierają one więcej składników (m.in. konserwanty, emulgatory), co potencjalnie zwiększa ich alergogenność, oraz z reguły są znacznie droższe od leków recepturowych. W ostatnich latach z rynku farmaceutycznego niemal całkowicie zostały wycofane dziegieć z uwagi na ich potencjalne działania karcynogenne. Obecnie można je niemal wyłącznie znaleźć jedynie w niektórych kosmetykach (np. szamponach przeciwłuszczycowych), ale z uwagi na zdecydowanie mniejsze ich stężenia w porównaniu ze stosowanymi dawniej preparatami, środki te mają jedynie pomocnicze znaczenie w leczeniu łuszczycy.

Wydaje się, że profil leczenia miejscowego stosowanego w Polsce jest odmienny od tego, jaki obserwuje się w krajach Europy Zachodniej. Zdecydowana większość chorych na łuszczycę w Polsce w terapii miejscowej stosuje głównie preparaty kortykosteroidowe (91%) oraz cygnolinę (74%). Z kolei pochodnych witaminy D<sub>3</sub> używa mniej niż 10% pacjentów. Dla porównania, w badaniu obejmującym populację holenderską poza preparatami kortykosteroidowymi bardzo często stosowano pochodne witaminy D<sub>3</sub> (62%), natomiast cygnolina aplikowana była jedynie przez ok. 5% badanych. Tak znaczne różnice można przede wszystkim tłumaczyć stosunkowo wysokimi kosztami stosowania pochodnych witaminy D<sub>3</sub> w Polsce, z uwagi na brak refundacji takiego leczenia. Natomiast bardzo rzadkie aplikowanie cygnoliny w Europie wiąże się przede wszystkim z dużym ryzykiem podrażnień skóry oraz niekorzystnymi właściwościami kosmetycznymi leku. (Szepietowski 2011)

**Tabela 3 Najczęściej stosowane metody leczenia miejscowego w łuszczycy plackowatej**

Metoda leczenia	Zalety	Ograniczenia
<b>Cygnolina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dobra skuteczność terapii</li> <li>•Możliwość aplikowania na duże obszary ciała</li> <li>•Niski koszt leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Duże ryzyko podrażnień skóry</li> <li>•Złe właściwości kosmetyczne (niemiły zapach, brudzenie odzieży, przebarwienie skóry)</li> </ul>
<b>Dziegieć</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dość dobra skuteczność terapii</li> <li>•Możliwość aplikowania na duże obszary ciała</li> <li>•Niski koszt leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Możliwe działanie kancerogenne</li> <li>•Złe właściwości kosmetyczne (niemiły zapach, brudzenie odzieży)</li> <li>•Słaba dostępność leczenia</li> </ul>
<b>Kwas salicylowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Niski koszt leczenia</li> <li>•Możliwość szybkiego usunięcia łuski</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Słaba skuteczność w monoterapii (skuteczny jedynie w połączeniu z innymi metodami leczenia)</li> <li>•Możliwość zatrucia przy aplikacji na duże powierzchnie ciała</li> </ul>
<b>Kortykosteroidy miejscowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Szybki początek działania</li> <li>•Dobre własności kosmetyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wysokie ryzyko miejscowych działań niepożądanych (atrofia skóry)</li> <li>•Brak długotrwałego efektu leczniczego</li> <li>•Zjawisko tachyfilakcji</li> </ul>
<b>Retinoidy (tazaroten)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dobre własności kosmetyczne</li> <li>•Potwierdzona skuteczność terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Umiarkowana skuteczność terapii</li> <li>•Stosunkowo wysoki koszt terapii</li> <li>•Możliwość aplikacji leku na maks. 20% powierzchni skóry</li> <li>•Ryzyko podrażnień skóry</li> </ul>
<b>Pochodne witaminy D (kalcypotriol, takalcitol)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dobra skuteczność terapii</li> <li>•Dobra tolerancja leczenia</li> <li>•Dobre własności kosmetyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stosunkowo wysoki koszt terapii</li> <li>•Późny początek działania (zwykle po 6-8 tygodniach)</li> <li>•Możliwość aplikacji leku na maks. 30% powierzchni skóry</li> <li>•Lek nie jest zarejestrowany do stosowania poniżej 18. r.ż.</li> </ul>
<b>Preparat złożony:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wysoka skuteczność terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Stosunkowo wysoki koszt terapii</li> </ul>

<b>kalcypotriol/dipropionian betametazonu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Szybki początek działania</li> <li>•Dobra tolerancja leczenia</li> <li>•Dobre własności kosmetyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Możliwość aplikacji leku na maks. 30% powierzchni skóry</li> <li>•Lek nie jest zarejestrowany do stosowania poniżej 18. r.ż.</li> </ul>
<b>Inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dobre własności kosmetyczne</li> <li>•Lek zarejestrowany do stosowania od 2. r.ż.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Skuteczność udowodniona jedynie w niektórych odmianach łuszczyca plackowatej (łuszczyca twarzy, łuszczyca odwrócona)</li> <li>•Stosunkowo wysoki koszt terapii</li> <li>•Możliwość podrażnień na początku terapii</li> </ul>

### Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczyca są całkowicie nieprzewidywalne. Okres remisji po leczeniu może trwać od kilku tygodni do kilku lat. Nie istnieje obecnie metoda całkowitego wyleczenia, aczkolwiek różnorodne terapie pozwalają na redukcję i kontrolowanie zmian chorobowych. Wybór zastosowanej terapii ma do pewnego stopnia wpływ na czas remisji. U części osób udaje się uzyskać pełne ustąpienie zmian (remisja całkowita), u innych mimo intensywnego leczenia część opornych zmian pozostaje (remisja częściowa). Zmiany sporadycznie mogą też ustępować samoistnie. Z czasem przebieg choroby może ulegać nasileniu, złagodzeniu lub utrzymywać się na stałym poziomie. W przypadku łuszczyca owłosionej skóry głowy zmiany chorobowe wykazują tendencję do utrzymywania się pomimo leczenia i remisji w innych okolicach skóry. (Nockowski 2012)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Daivobet® żel 30g, EAN13: 5909990948376 Daivobet® żel 60g, EAN13: 5909990948383
<b>Substancja czynna</b>	kalcypotriol 50 mcg + dipropionian betametazonu 0,5 mg /g
<b>Droga podania</b>	miejscowo
<b>Mechanizm działania</b>	Kalcypotriol normalizuje funkcjonowanie naskórka (indukcja różnicowania i hamowanie proliferacji keratynocytów) oraz zmniejsza stan zapalny. Dipropionian betametazonu działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężając na naczynia krwionośne i immunosupresyjnie.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	krajowa
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	1. 2012-02-22
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą skóry gładkiej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego oraz łuszczycą owłosionej skóry głowy.



<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Żel Daivobet należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy dawka standardowa dawka leku wynosi od 1 g do 4 g żelu na dobę. Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie żelem Daivobet.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	brak
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–nadwrażliwość na substancje czynne (kalcypotriol lub dipropionian betametazonu) lub substancje pomocnicze;</li> <li>–powierzchnia skóry objęta zmianami łuszczycowymi w ponad 30%;</li> <li>–erytrodermia łuszczycowa, łuszczyca złuszczająca, łuszczyca krostkowa;</li> <li>–ciężkie zaburzenia nerek i czynności wątroby;</li> <li>–zaburzenia metabolizmu wapnia;</li> <li>–wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka, ospa wietrzna);</li> <li>–grzybicze, bakteryjne lub pasożytnicze zakażenia skóry;</li> <li>–zmiany skórne w przebiegu kiły, gruźlicy;</li> <li>–inne zmiany skórne: zapalenie skóry okołowargowej, trądzik pospolity, trądzik różowaty, atrofia skóry, rozstępny, rybia łuska, owrzodzenia, rany, świąd narządów płciowych lub okolic odbytu;</li> <li>–łamliwość żył skórnych.</li> </ul>
<b>Lek sierocy</b>	NIE

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Opakowanie	30 g	60 g
Kod EAN	5909990948376	5909990948383
Cena zbytu netto [zł]	■	■
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę	
Poziom odpłatności	30%	
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa	
Limit finansowania [zł]	■ (podstawę limitu stanowi preparat w opakowaniu 60g)	
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miejscowe leczenie łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych.</li> <li>• Miejscowe leczenie łuszczyca plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.</li> </ul>	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak	

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach niniejszej analizy, w dniu 7 grudnia 2012 roku przeprowadzono wyszukiwanie baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz Library oraz stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), SBU (Szwecja), IQWiG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych postępowania klinicznego. Według odnalezionych wytycznych klinicznych, stosowanie preparatu złożonego: kalcypotriol/betametazon wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdym z osobna. Zaleca się ją w pierwszych czterech tygodniach leczenia indukcyjnego w łagodnej do umiarkowanej łuszczycy, a także aby uzyskać szybką poprawę. Leczenie może trwać maksymalnie 4 tygodnie, po czym zaleca się monoterapię kalcypotriolem lub schemat: kalcypotriol w tygodniu i preparat łączony w weekend. Pacjent musi być jednak pod kontrolą lekarza ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów. W przypadku łuszczycy skóry nieowłosionej rekomendacje dotyczą tylko preparatów w postaci maści; w momencie publikowania wytycznych połączenie kalcypotriolu z betametazonem w postaci żelu przeznaczone było tylko do stosowania w obrębie owłosionej skóry głowy.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy i łagodnej do umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej

Organizacja, rok, kraj / region	Rekomendowane interwencje
PTD 2012, Polska	<p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b> Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne wit. D3- (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteoidem,</li> <li>• cygnolina,</li> <li>• monoterapia pochodnymi wit. D3,</li> </ul> <p>leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek, Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres,</li> <li>• pochodne wit. A (tazaroten),</li> <li>• dziegieć</li> </ul> <p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b> Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne wit. D3 w połączeniu z glikokortykosteoidem na podłożu żelowym,</li> <li>• glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek</li> </ul> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziegieć w postaci szamponów,</li> <li>• pochodne wit. D3 w monoterapii,</li> <li>• spirytus cygnolinowy</li> </ul>
DDG 2011, Niemcy	<p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b> Miejscowe kortykosteroidy są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej. Analogi wit. D3 są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia). Tazaroten może być stosowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej. Ditranol jest rekomendowany w monoterapii jako terapia wprowadzająca w leczeniu szpitalnym.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b> Miejscowe kortykosteroidy i analogi wit. D3 stosowane w monoterapii oraz w skojarzeniu ze sobą są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy. Rekomendowaną terapią inicjującą, przy znacznym nasileniu zmian chorobowych, jest terapia kwasem salicylowym, kontynuowana przez kilka dni. Preparaty zawierające smołę węglową nie są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy. Ditranol jest rekomendowany w przypadkach opornych na leczenie.</p>
SIGN 2010, Szkocja	<p>Terapia miejscowa jest podstawą w leczeniu łagodnej łuszczycy oraz uzupełnieniem w leczeniu łuszczycy ciężkiej.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b></p>

	<p>Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczyca zwykłej.</p> <p>W długoterminowym leczeniu miejscowym rekomendowane jest stosowanie analogów wit. D3. W sytuacji, gdy analogi wit. D3 są nieefektywne lub nietolerowane, rekomendowane jest stosowanie ditranolu, smoły węglowej lub tazarotenu w odpowiedniej grupie pacjentów.</p> <p>Długoterminowe, regularne miejscowe leczenie silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami jest nierekomendowane, z uwagi na działania niepożądane.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b></p> <p>Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D3 jest rekomendowana w leczeniu łuszczyca skóry głowy.</p> <p>Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, smołę węglową, oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych. Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie.</p>
<p><b>BAD 2009, Wielka Brytania</b></p>	<p>Większość pacjentów z łagodną i umiarkowaną łuszczycą plackowatą może być leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej z użyciem terapii miejscowych. Zastosowanie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Emolienty – zmiękczające łuskę i łagodzące podrażnienia,</li> <li>•W przypadku ograniczonego procesu chorobowego (np. tylko do łokci, kolan), stosować można pojedynczo lub w skojarzeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>–preparaty dziegciowe lub połączenia dziegciu i kortykosteroidów,</li> <li>–kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania (np. 0.05% clobetasone butyrate), silniejsze mogą być stosowane na dłonie i stopy lub owłosiona skórę głowy, ale należy pamiętać o efekcie z odbicia;</li> <li>–analogi witaminy D (np.: calcipotriol, calcitriol or tacalcitol);</li> <li>–połączenie calcipotriolu i betamethasonu, pamiętając o ograniczonej wiedzy na temat długookresowych efektów;</li> <li>–analogi witaminy A (tazaroten);</li> <li>–cygnolina (Ditranol);</li> </ul> </li> <li>•w przypadku bardziej rozległych zmian łuszczykowych (np.: tułów, kończyny), zastosowanie mają te same preparaty, przy czym należy mieć na uwadze, że cygnolina może być ciężka do aplikacji na wiele małych zmian oraz że miejscowe kortykosteroidy, zwłaszcza silne, nie powinny być stosowane na dużą powierzchnię ciała i przez długi czas.</li> </ul> <p>Maść zawierająca w 1 g 0,05% betametazonu (jako dipropionian) i 50 mikrogramów kalcypotriolu wykazuje większą skuteczność niż każdy składnik stosowany w monoterapii. Koszt leczenia jest jednak także większy. Istnieją poza tym ograniczenia, dotyczące stosowania silnych miejscowych sterydów w łuszczyca.</p> <p>Maść ma zastosowanie w początkowym okresie leczenia stabilnej łuszczyca plackowatej po niepowodzeniu terapii kalcypotriolem. Maść aplikuje się raz na dobę, na maksymalnie 30% powierzchni ciała, (do 15 gramów dziennie, do 100 g tygodniowo), przez maksymalnie 4 kolejne tygodnie. Po upływie tego okresu leczenie Dovobetem może być kontynuowane pod szczególnym nadzorem lekarza.</p> <p>Częstym kompromisem jest zastosowanie terapii naprzemienniej: 4 tygodnie Dovobetu na przemian z 4-tygodniowymi okresami stosowania kalcypotriolu. W ciągu 52 tygodni taki schemat pozwala zoptymalizować odpowiedź przy minimalnych działaniach niepożądanych.</p> <p>Dovobet nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i nie nadaje się do stosowania na twarzy lub w zgięciach.</p> <p>Należy unikać stosowania silnych kortykosteroidów w łuszczyca lub podawać tylko pod nadzorem specjalisty, ponieważ choć mogą one dawać dobre i szybkie efekty, po odstawieniu efektem z odbicia może być silny nawrót zmian (czasami ciężka łuszczyca krostkowa). Miejscowe stosowanie silnych kortykosteroidów w łuszczyca może prowadzić do lokalnych a także ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b></p> <p>Kalcypotriol jest skuteczniejszy niż kalcytriol, takalcytol, smoła węglowa i ditranol w leczeniu miejscowym łuszczyca zwykłej. Kalcypotriol ma zbliżoną skuteczność do miejscowych kortykosteroidów. Leczenie kalcypotriolem jest wolne od działań niepożądanych typowych dla miejscowych kortykosteroidów, aczkolwiek wiąże się z częstym występowaniem reakcji drażniących. Kalcypotriol stanowi jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu.</p> <p>Kalcypotriol/betametazon jest skuteczniejszy niż stosowanie każdego składnika osobno. Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany w leczeniu długoterminowym tylko w skojarzeniu z kalcypotriolem w monoterapii (np. kalcypotriol/betametazon i kalcypotriol naprzemiennie w okresach 4-tygodniowych). Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany jako terapia drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia kalcypotriolem.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b></p> <p>Rekomendowaną terapią I rzutu są preparaty zawierające smołę węglową, które mogą być stosowane w połączeniu z kwasem salicylowym, preparatami zawierającym olej, miejscowym kortykosteroidem o silnym działaniu lub kalcypotriolem lub w połączeniu z więcej niż jednym z ww.</p>
<p><b>AAD 2009, USA</b></p>	<p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b></p> <p>Terapia miejscowa jest wystarczająca dla pacjentów z łżejszą postacią łuszczyca, zakwalifikowanych do leczenia miejscowego; w przypadku cięższych postaci, oprócz miejscowej stosuje się terapię systemową</p>

	(metotreksat, cyklosporyna, psoraleny, retinoidy, leki biologiczne) i fototerapię.																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia miejscowa</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bardzo silne kortykosteroidy</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Silne kortykosteroidy</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Kortykosteroidy o słabej sile działania</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Analogi witaminy D</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Tazaroten</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Takrolimus i pimekrolimus</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Cygnolina</td> <td>C</td> <td>III</td> </tr> <tr> <td>Dziegcie</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia miejscowa	Siła rekomendacji	Poziom dowodów	Bardzo silne kortykosteroidy	A	I	Silne kortykosteroidy	B	II	Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	A	I	Kortykosteroidy o słabej sile działania	A	I	Analogi witaminy D	A	I	Tazaroten	A	I	Takrolimus i pimekrolimus	B	II	Cygnolina	C	III	Dziegcie	B	II	Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego	B	II	Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D	A	I	Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu	A	I	Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego	B	II
	Terapia miejscowa	Siła rekomendacji	Poziom dowodów																																								
	Bardzo silne kortykosteroidy	A	I																																								
	Silne kortykosteroidy	B	II																																								
	Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	A	I																																								
	Kortykosteroidy o słabej sile działania	A	I																																								
	Analogi witaminy D	A	I																																								
	Tazaroten	A	I																																								
	Takrolimus i pimekrolimus	B	II																																								
	Cygnolina	C	III																																								
	Dziegcie	B	II																																								
	Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego	B	II																																								
	Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D	A	I																																								
Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu	A	I																																									
Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego	B	II																																									
Kortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu (z innymi lekami miejscowymi, promieniowaniem UV) są rekomendowane w leczeniu łuszczyca zwykłej.																																											
Analogii wit. D3 w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami są rekomendowane w leczeniu łuszczyca zwykłej.																																											
<p>Terapia miejscowa jest najpowszechniejszą metodą leczenia łagodnej łuszczyca, dającą dobre efekty przy małym ryzyku ogólnoustrojowych działań niepożądanych.</p> <p><u>Kortykosteroidy</u> są podstawowymi preparatami miejscowymi stosowanymi w łuszczyca. Są dobrze tolerowane, często skuteczne i występują w wielu wygodnych postaciach. Jednakże długotrwałe stosowanie, zwłaszcza bardzo silnych kortykosteroidów, może skutkować szeregiem miejscowych działań niepożądanych, np.: atrofią, kontaktowym zapaleniem skóry, nadmiernym owłosieniem, zapaleniem mieszków włosowych, hipopigmentacją, okołoustnym zapaleniem skóry, rozstępami, teleangiektazją i duże siniaki). Mogą się także pojawić zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.</p> <p>Choć powtarzane stosowanie miejscowych kortykosteroidów może prowadzić do stopniowego spadku ich biologiczny działania (tj. tachyfilaksji), znaczenie kliniczne tego efektu jest trudne do weryfikacji.</p> <p>Jedynym dostępnym w Kanadzie <u>retinoidem</u> jest kalcypotriol, który nie wykazuje takiej efektywności jak bardzo silne kortykosteroidy, ale jest lepiej tolerowany, z niewielkimi działaniami niepożądanymi.</p> <p>Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z analogami witaminy A jest łagodne kontaktowe zapalenie skóry. Istnieje także ryzyko hiperkalcemii, ale jest ono niewielkie, jeśli nie przekracza się 5 mg kalcypotriolu (100 g maści lub kremu) na tydzień.</p> <p><u>Terapia łączona, kalcypotriol/betametazon</u> wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdym z osobna, w pierwszoliniowym leczeniu łagodnej łuszczyca. Należy jednak pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych związanych z silnie działającym kortykosteroidem, zwłaszcza w przypadku stosowania na większy obszar skóry.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•miejscowe kortykosteroidy mogą być zastosowane w I linii leczenia łagodnej łuszczyca plackowatej (A);</li> <li>•inną właściwą opcją w I linii jest kalcypotriol lub połączenie kalcypotriol/betametazon (A);</li> <li>•u wybranych pacjentów można zastosować tazaroten lub połączenie tazaroten/kortykosteroid (B);</li> <li>•emolienty kosmetyczne powinny być stosowane w połączeniu z powyższymi produktami leczniczymi dla zwiększenia efektów leczenia i odbudowy bariery ochronnej skóry (D);</li> </ul> <p>Preparaty miejscowe są także przydatnym sposobem leczenia uzupełniającego w łuszczyca umiarkowanej do ciężkiej. Połączenie kalcypotriol/betametazon stanowi wyjątek, gdyż w badaniach wykazano skuteczność preparatu w monoterapii u tej grupy chorych (prawie połowa pacjentów z PASI &gt;17 uzyskała punkt końcowy PASI75). Nie należy stosować preparatu kalcypotriol/betametazon w okolicach twarzy, zgięć i genitaliów.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b></p> <p>Miejscowe kortykosteroidy są rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczyca zwykłej.</p> <p>Miejscowe leczenie kalcypotriolem oraz kalcypotriolem w skojarzeniu z betametazonem jest rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczyca zwykłej.</p> <p>W odpowiedniej grupie pacjentów, tazaroten może być stosowany sam lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b></p> <p>Miejscowe kortykosteroidy oraz kalcypotriol są rekomendowane w leczeniu łuszczyca skóry głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.</p>																																											

CDA 2009,  
Kanada

<b>DDG 2007, Niemcy</b>	Połączenie kalcipotriolu i betametazonu, stosowane 1x lub 2x dziennie wykazało w badaniach klinicznych wyższą skuteczność niż monoterapia. Rekomenduje się tę terapię zwłaszcza na początku leczenia z uwagi na szybki efekt terapeutyczny i zminimalizowanie potencjalnych działań niepożądanych.
<b>FMSD 2005, Finlandia</b>	<p><u>Rekomendacje dot. terapii miejscowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•leczenie łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczyca plackowatej może być realizowane z użyciem analogów witaminy D (kalcipotriol, kalcitriol), aplikowanych 2x dziennie oraz kortykosteroidów, przy czym te pierwsze mogą być stosowane długotrwale, drugie – z przerwami;</li> <li>•w okresach złagodzenia choroby zastosowanie znajdują emolienty; mogą być także przydatne w zmiękczeniu i usuwaniu łuski z owłosionej skóry głowy. Dodatek kwasu salicylowego zwiększa efekt złuszczący;</li> <li>•miejscowe kortykosteroidy wykazują większą skuteczność w postaci maści niż kremu. Na skórę twarzy i zgięć powinny być stosowane jedynie preparaty o słabej lub umiarkowanej sile działania, do reszty ciała – silnie i bardzo silnie działające. Terapia może trwać o 1 do max 4 tygodni w zależności od wieku pacjenta, rozległości zmian i siły preparatu. Po tym czasie odpowiednie są emolienty. Kortykosteroidy nie są odpowiednie do leczenia dużych obszarów skóry.</li> <li>•preparaty dziegciowe są odpowiednie do leczenia rozległej łuszczyca kropelkowej lub jako leczenie podtrzymujące. Nie SA obecnie chętnie stosowane z uwagi na zapach i właściwości brudzące.</li> <li>•1 do 3% cygnolina jest stosowana w schemacie: 20-30 minut kontaktu i zmycie ze skóry; jest odpowiednia do stosowania na owłosioną skórę głowy;</li> <li>•Skuteczność kalcipotriolu jest podobna do silnie działających kortykosteroidów. maksymalna dawka tygodniowa to 100 g, 50mg/g maści/ kremu lub płynu. Musi być stosowany regularnie, 2x na dzień.</li> <li>•Połączenie kalcipotriolu i silnie działającego kortykosteroidu jest bardziej skuteczne niż każdego ze składników z osobna. Preparat jest odpowiedni do terapii inicjującej w łuszczyca plackowatej u dorosłych. Wystarczające jest stosowanie 1x dziennie, co poprawia przestrzeganie reżimu terapii. Leczenie może trwać maksymalnie 4 tygodnie, po czym zaleca się monoterapię kalcipotriolem lub schemat: kalcipotriol w tygodniu i preparat łączony w weekend. Pacjent musi być pod kontrolą lekarza ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów: ścieńczenie skóry, skóra papierowa, rozszerzone naczynka, siniaki.</li> <li>•Kalcytriol, aktywna forma witaminy D w postaci maści, ma podobną skuteczność jak silnie działające kortykosteroidy. Nie można przekraczać dawki 30 g dziennie i 210 g tygodniowo oraz stosować na obszar większy niż 35% powierzchni ciała. Można stosować na delikatne obszary, takie jak: twarz, zgięcia. Kalcytriol stosuje się 2x dziennie, także razem z kortykosteroidem.</li> <li>•Tazaroten jest retinoidem w postaci żelu do stosowania 1x na dzień, o podobnej skuteczności do silnie działających kortykosteroidów. Może powodować podrażnienie. W połączeniu z silnie działającym kortykosteroidem wykazuje większą skuteczność.</li> </ul>



Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: łuszczyca skóry głowy i łagodna do umiarkowanej łuszczyca skóry gładkiej, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
		Mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia	Najsukuteczniejsza w danym wskazaniu	Zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej
██████ ██████ ██████	<p><b>I linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparat łączony kalcypotriol/betametazon w żelu (50%),</li> <li>Preparaty kortykosteroidowe silnej mocy miejscowo (60%).</li> </ul> <p><b>II linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kortykosteroidy silne (niekiedy łączone z kwasem salicylowym) w roztworze lub szamponie (40%), Cygnolina (25%).</li> </ul> <p><b>III linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparaty złuszczające z kwasem salicylowym (10%),</li> <li>Preparat łączony kalcypotriol/betametazon w żelu (15%).</li> </ul>	<p>[...] stworzenie większego dostępu do ocenianej technologii mogłoby wpłynąć na ograniczenie stosowania głównie silnych miejscowych preparatów kortykosteroidowych, ewentualnie cygnoliny. Ograniczeniu powinno ulec aplikowanie preparatów keratolitycznych (preparat łączony kalcypotriol/betametazon stosowany jest bez uprzedniego leczenia preparatami zawierającymi kwas salicylowy). Wysoki, jak na leczenie miejscowe, efekt terapeutyczny może również w nieznacznym stopniu wpłynąć na zmniejszenie stosowania metotreksatu czy cyklosporyny.</p>	<p>Najtańszą formą leczenia miejscowego łuszczyca (co nie oznacza, że dobrą i w pełni rekomendowaną), w mojej opinii, jest stosowanie preparatów złuszczających (z mocznikiem, kwasem salicylowym) z następnym leczeniem redukcyjnym z wykorzystaniem cygnoliny. Trudno jest mówić o bezpośrednim porównaniu, bowiem porównywać trzeba by było bardzo starą opcję leczenia z najnowocześniejszą technologią leczenia miejscowego łuszczyca.</p>	<p>Najbardziej skuteczną opcją leczenia miejscowego łuszczyca jest oceniany preparat łączony kalcypotriol/betametazon. W oparciu o dostępne piśmiennictwo, skuteczność preparatu złożonego kalcipotriol/dipropionian betametazonu została oceniona na podstawie 6 prospektywnych randomizowanych, zaślepionych badań klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 6055 pacjentów chorujących na łuszczycę. Wszystkie wymienione badania wykazały, iż po czterotygodniowym okresie leczenia maścią dwuskładnikową zawierającą kalcipotriol i dipropionian betametazonu, średnia redukcja wskaźnika PASI wynosiła od 65% do 74,4%, podczas gdy takalcitol, kalcipotriol bądź dipropionian betametazonu stosowane w monoterapii dawały redukcję PASI wynoszącą odpowiednio: 33,3%; 46,1%-58,8% oraz 57,2%-63,1%. W badaniu, w którym preparat złożony był aplikowany raz dziennie przez okres 8 tygodni, maksymalny efekt terapii był obserwowany po 5 tygodniach i utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres leczenia (tj. 8 tygodni). W sposób jednoznaczny powyższe badania wykazały, że preparat dwuskładnikowy kalcipotriol/betametazon aplikowany raz dziennie jest bardziej efektywny niż każdy z jego składników aktywnych (lub takalcitol) stosowany osobno, ponadto ma szybszy początek działania, a efekt terapii jest bardziej długotrwały. Ocenę skuteczności długoterminowej oraz bezpieczeństwa terapii preparatem</p>	<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (grupa ekspercka) w ostatnim okresie przygotowało wytyczne leczenia łuszczyca zwyczajnej. Według tych wytycznych rekomendacje leczenia miejscowego łuszczyca skóry gładkiej przedstawiają się następująco:</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pochodne witaminy D<sub>3</sub> – kalcypotriol w połączeniu z kortykosteroidem – dipropionianem betametazonu</li> <li>- Cygnolina</li> <li>- Monoterapia pochodnymi witaminy D<sub>3</sub></li> <li>- Leki keratolityczne*</li> </ul> <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania**</li> <li>- Pochodne witaminy A (0,1% tazaroten)</li> <li>- Dziegicje</li> </ul> <p>*Leki keratolityczne wskazane są jedynie na początku terapii celem usunięcia łusek</p> <p>**Kortykosteroidy powinny być stosowane jedynie przez krótki okres czasu</p> <p>Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A: Leczenie łuszczyca zwyczajnej: rekomendacje grupy eksperckiej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. Przegl Dermatol 2012;99:83-96</p> <p>W opracowaniu z 2011 roku grupa ekspercka wyraziła stanowisko, że</p>

				kalcypotriol/betametazon przeprowadzono w trwającym 52 tygodnie randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym partycypowało 634 pacjentów z łuszczycą. Wyniki tego badania dostarczyły dowodów na to, iż preparat kalcypotriol/betametazon używany w sposób przerywany (w razie konieczności i potrzeby) przez okres 1 roku nie wykazywał tendencji do rozwinięcia się tachyfilaksji i jednocześnie efektywnie kontrolował przebieg choroby.	„biorąc pod uwagę dostępne wyniki badań, wydaje się, że lek łączony kalcypotriol/betametazon powinien być rekomendowany jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z łuszczycą kwalifikujących się do leczenia miejscowego”.
██████ ██████ ██████	<p><b>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie</b></p> <p>Steroidy miejscowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ok. 50% Cygnolina,</li> <li>ok. 15-20%Leki keratolityczne,</li> <li>ok. 30-35%.</li> </ul> <p><b>II linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po pochodne witaminy D3</li> <li>retinoidy</li> <li>fototerapia</li> </ul> <p><b>III linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dziegcie,</li> <li>emolienty,</li> <li>leki ogólne (cyklosporyna A, metotreksat).</li> </ul>	Steroidy miejscowe oraz cygnolina	Miejscowe kortykosteroidy (aczkolwiek przy odstawieniu leczenia zmiany skórne szybko nawracają, co powoduje potrzebę długotrwałego stosowania tych preparatów)	Najskuteczniejszą obecnie metodą miejscowej terapii łuszczyca pozostaje Daivobet	Obecnie rekomendowanym leczeniem pierwszego rzutu łuszczyca plackowatej oraz łuszczyca skóry owłosionej głowy jest Daivobet
██████ ██████ ██████	<p><b>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparaty złuszczejące (mocznik, kwas salicylowy) + preparaty sterydowe (70%),</li> <li>Preparaty złuszczejące (mocznik, kwas salicylowy) (20%),</li> <li>Preparaty złuszczejące (mocznik, kwas salicylowy) (10%).</li> </ul> <p><b>II linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miejscowe preparaty sterydowe (70%),</li> <li>Cygnolina lub dziegcie (20%),</li> <li>Pochodne wit. D3 w monoterapii lub w połączeniu z kortykosteroidem (10%).</li> </ul> <p><b>III linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia wspomagająca (emolienty),</li> </ul>	Daivobet żel stanowi połączenie dwóch substancji o różnych mechanizmach działania w łuszczyca. Oba składniki aktywne z uwagi na różne właściwości fizyczne nie mogą być stosowane jednocześnie w osobnych preparatach. Dlatego też nie znam technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce może zastąpić wnioskowaną technologię.	Z uwagi na brak porównywalnej technologii medycznej do wnioskowanej trudno jest określić koszt alternatywnej terapii. Na rynku są dostępne tańsze preparaty miejscowe, które niejednokrotnie wymagają zastosowania terapii skojarzonych, co podnosi całkowity koszt terapii	Wnioskowana technologia wydaje się być najskuteczniejszą w świetle dostępnych wyników badań klinicznych. Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność terapii preparatem złożonym – Daivobet żel w porównaniu z zastosowaniem jego składników osobno.	Polskie Towarzystwo Dermatologicznych w wytycznych leczenia łuszczyca opublikowanych w maju 2012 roku rekomenduje zastosowanie połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu (Daivobet) w leczeniu łuszczyca gładkiej i skóry owłosionej głowy. Swoje rekomendacje uzasadnia wysoką skutecznością i dobrą tolerancją terapii udokumentowaną w licznych badaniach klinicznych zgodnych z EBM
██████ ██████ ██████	<p><b>I linia leczenia – wnioskowane wskazanie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparaty złuszczejące (mocznik, kwas salicylowy)</li> </ul> <p><b>II linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miejscowe preparaty sterydowe - 60 %</li> <li>Cygnolina - 30 %</li> <li>Pochodne wit. D3 w monoterapii lub w połączeniu z kortykosteroidem - 10%</li> </ul>	wnioskowana technologia medyczna nie ma alternatywy wśród dostępnych terapii miejscowych. Daivobet żel jest połączeniem dwóch składników aktywnych, charakteryzujących się odmiennym mechanizmem	Na rynku są dostępne tańsze preparaty miejscowe do leczenia łuszczyca, aczkolwiek wykazują mniejszą skuteczność, mają gorszy profil bezpieczeństwa i słabszą tolerancję, a ponadto wymagają	W świetle dostępnych dowodów klinicznych, a także doświadczeń własnych połączenie kalcypotriolu i betametazonu jest najskuteczniejszą terapią miejscową w leczeniu łuszczyca łagodnej i umiarkowanej. Uznanie tej terapii za najskuteczniejszą znalazło odzwierciedlenie w niedawno opublikowanych wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.	Polskie Towarzystwo Dermatologicznych rekomenduje zastosowanie połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu (Daivobet) w leczeniu łuszczyca skóry gładkiej i skóry owłosionej głowy. Swoje rekomendacje uzasadnia wysoką skutecznością i dobrą tolerancją terapii udokumentowaną w licznych badaniach klinicznych zgodnych z EBM

	<b>III linia leczenia:</b> emolienty	działania. Dlatego pozwala równocześnie redukować stan zapalny i normalizować proliferacją i różnicowanie keratynocytów - czyli kluczowe patomechanizmy powstawania zmian łuszczykowych.	zwykle zastosowania terapii skojarzonych.		badaniach klinicznych (Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczyki zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. Przegl Dermatol 7.012; 99:83-96.)
--	--------------------------------------	--	---	--	--

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na dzień 1 stycznia 2013 roku)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
<b>Hydrocortisonum</b>	Hydrocortisonum AFP, krem, 0,01 g/1 g	15 g	5909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	1,77	2,63	2,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	1,32
	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	5909990229215		4,62	5,91	3,51			4,16
<b>Dexamethasonum</b>	Dexapocort, aerozol na skórę, 0,28 mg/ml	30 ml (16,25 g)	5909990303519	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	7,81	9,79	5,26		50%	7,16
	Dexapocort, aerozol na skórę, 0,28 mg/ml	55 ml (32,5 g)	5909990303526		9,68	12,83	9,64			8,01
<b>Fluticasolum</b>	Cutivate, krem, 0,5 mg/g	15 g	5909990365012	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	10,74	5,38		50%	8,05
	Cutivate, maść, 0,05 mg/g	15 g	5909990365111		8,64	10,74	5,38			8,05
<b>Mometasonum</b>	Elosone, krem, 1 mg/g	15 g	5909990949816	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	10,74	5,38		50%	8,05
	Elosone, krem, 1 mg/g	30 g	5909990949823		17,06	20,95	10,76			15,57
	Momederm, maść, 1 mg/g	15 g	5909991041014		9,29	11,43	5,38			8,74
<b>Clobetasolum</b>	Clobederm, krem, 0,5 mg/g	25 g	5909990867714	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę	8,42	11,4	8,97		50%	6,92



	Clobederm, maść, 0,5 mg/g	25 g	5909990867813	- o dużej sile działania	8,42	11,4	8,97			6,92
	Dermovate, krem, 0,5 mg/g	25 g (tuba)	5909990004713		8,64	11,63	8,97			7,15
	Dermovate, maść, 0,5 mg/g	25 g (tuba)	5909990004812		8,64	11,63	8,97			7,15
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	25 ml (but.)	5909990369911		8,64	11,63	8,97			7,15
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml (but.)	5909990369928		17,28	22,45	17,93			13,49
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909997013800		15,12	20,16	17,93			11,2
	Novate, krem, 0,5 mg/g	30 g (tuba)	5909990932023		7,45	10,76	10,76			5,38
	Novate, maść, 0,5 mg/g	30 g (tuba)	5909990932122		7,45	10,76	10,76			5,38

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla preparatu złożonego kalcypotriol + betametazon w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą łagodną do umiarkowanej skóry gładkiej w analizie wnioskodawcy wskazano poszczególne składniki preparatu oraz brak leczenia (placebo).

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
betametazon w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najczęściej rekomendowana terapia w łuszczycy zwyczajnej (w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy) obejmuje kortykosteroidy oraz analogi wit. D<sub>3</sub> w monoterapii lub terapii skojarzonej.</li> <li>• W opinii wnioskodawcy najwłaściwszymi komparatorami dla preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon będą pojedyncze składowe preparaty – betametazon oraz kalcypotriol, ponieważ każdy składnik preparatu może być stosowany osobno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wybrane komparatory należące do grupy analogów wit D<sub>3</sub> oraz silnych GKS zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są zalecane w leczeniu łuszczycy łagodnej do umiarkowanej,</li> <li>• preparaty dla substancji czynnych stanowiących pojedyncze składniki preparatu Daivobet nie są refundowane w chwili obecnej w Polsce,</li> <li>• w analizie klinicznej nie podjęto próby porównania ocenianej technologii lekowej względem terapii z udziałem odrębnych preparatów zawierających substancje czynną betametazon oraz kalcypotriol stosowanych w ramach jednej terapii. Takie podejście wydaje się właściwe, ponieważ preparat Daivobet stanowi innowacyjną, alternatywną formę podania dwóch substancji w oddzielnych preparatach.</li> </ul>
kalcypotriol/ takalcytol w monoterapii		
flutykazon / mometazon		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorzy AKL podnoszą, iż wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na różnice w skuteczności mometazonu, flutykazonu i betametazonu, w związku z tym przyjęto wspólny komparator betametazon. W przytoczonych źródłach danych nie odnaleziono informacji o zakładanej jednakowej skuteczności ww. substancji czynnych w danym wskazaniu.</li> <li>• brak porównania pośredniego z refundowanymi komparatorami. W kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego wymienia się miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu, z pominięciem komparatora tj. klobetazol, który posłużył do porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach przedstawionej analizy ekonomicznej. W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono porównanie pośrednie Daivobet vs. klobetazol o bardzo niskim poziomie wiarygodności (brak spełnienia systematyczności przeglądu).</li> </ul> <p><b>W analizie klinicznej pomija się ten aspekt oceny, istotny dla niniejszego problemu decyzyjnego.</b></p>
placebo	Brak uzasadnienia	Wybór poprawny, jako alternatywa dla braku leczenia.

Źródło: APD Daivobet żel.

Według wnioskodawcy optymalną strategię w ocenie skuteczności klinicznej CAL/BMD stanowi „porównanie preparatu Daivobet® z miejscowymi kortykosteroidami o dużej sile działania (betametazon oraz refundowane: flutykazon i mometazon); analogami wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol), a także ze składnikami leku w leczeniu skojarzonym, ale stosowanymi jako osobne preparaty”. Równocześnie wnioskodawca w AKL odstąpił od uwzględnienia badań z refundowanymi komparatorami w celu porównania pośredniego.

Jednocześnie na potrzeby AE dokonano ponownego wyszukiwania pod kątem porównania pośredniego skuteczności CAL/BMD vs GKS stosowanymi miejscowo w łuszczycy skóry głowy. Odnaleziono badanie *Reygagne 2005* posłużyło do wykonania porównania poprzez kalcypotriol z klobetazolem. Wyniki porównania wykazały brak różnic pomiędzy technologią refundowaną a ocenianą. Pomimo tego wnioskodawca zdecydował się na oszacowanie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do klobetazolu posługując się skalą IGA. **W toku weryfikacji wykryto poważne zastrzeżenia dotyczące wykonanego porównania pośredniego** (patrz rozdz. 3.3.1.5 oraz 4.3).

Resumując, z zamieszczonych powyżej informacji wynika, iż dodatkowego wyszukiwania oraz analizy danych pod kątem efektywności klinicznej ocenianej technologii w porównaniu z refundowanymi komparatorami dokonano na potrzeby AE nie zestawiając otrzymanych wyników z AKL. Ponadto proces wyszukiwania badań ukierunkowano jedynie na GKS (klobetazol i hydrokortyzon), które mogą być stosowane miejscowo na skórę głowy z pominięciem populacji pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej. Wnioskodawca nie

udokumentował merytorycznie przesłanek, którymi kierował się zawężając kryteria włączenia badań. Należy nadmienić, iż zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu zalecane są silnie i bardzo silnie działające GKS, do których nie zalicza się hydrokortyzon. Należy także podkreślić, iż założoną *ad hoc* opinię wnioskodawcy o analogicznej skuteczności klobetazolu i hydrokortyzonu wynikającą z braku badań z hydrokortyzonem, które mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego należy uznać za nieuprawnioną m.in. ze względu na różną siłę działania obu substancji oraz kliniczne wskazania do ich stosowania.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przedstawiono jeden przegląd systematyczny, Bottomley 2011. W wyniku wyszukiwania własnego Agencji, dnia 7.12.2012 r. odnaleziono dodatkowo przegląd *McCormack 2011*, który włączono do raportu. Z opublikowanych przeglądów wynika, że terapia preparatem zawierającym kalcypotriol i dipropionian betametazonu jest skuteczniejsza niż terapia każdym z tych preparatów osobno i obarczona mniejszym ryzykiem działań niepożądanych.

**Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną kalcypotriolu z propionianem betametazonu w leczeniu łuszczyca skóry gładkiej i skóry głowy.**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																						
<p><b>Bottomley 2011</b></p> <p>Źródła finansowania: LEO Pharma A/S</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena preparatu kalcypotriolu z propinonanem betametazonu w postaci żelu (TCF – <i>two compound formulation</i>) w porównaniu z innymi liniami leczenia miejscowego w terapii łuszczyca skóry głowy u dorosłych (porównania pośrednie i bezpośrednie)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do czerwca 2008</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z łuszczycą skóry głowy</p> <p><b>Interwencja:</b> kalcypotriol + dipropionian betametazonu, kalcypotriol, dipropionian betametazonu</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo, kalcypotriol, smoła węglowa, walerian betmetazonu</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> - zmiana w skali TSS (<i>Total Sign Score</i>) lub PASI (<i>Investigator Global Assessment</i>) - odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta - bezpieczeństwo terapii</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT</p> <p><b>Inne:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 10 badań RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">CAL/BMD versus</th> <th colspan="2">IGA</th> <th colspan="2">TSS</th> </tr> <tr> <th>analiza pośrednia</th> <th>analiza bezpośrednia</th> <th>analiza bezpośrednia</th> <th>analiza pośrednia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>RR (95% CI)</b></td> </tr> <tr> <td><b>PLA qd</b></td> <td>2,99 (1,25; 7,16)</td> <td>-</td> <td>3,11 (0,84; 11,57)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>PLA bid</b></td> <td>-</td> <td>5,84 (2,07; 16,51)</td> <td>-</td> <td>13,79 (2,16; 87,85)</td> </tr> <tr> <td><b>CAL qd</b></td> <td>2,45 (1,84; 3,27)</td> <td>-</td> <td>2,91 (2,35; 3,59)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>CAL bid</b></td> <td>3,04 (1,99; 4,56)</td> <td>-</td> <td>7,48 (2,79; 20,04)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>BMD qd</b></td> <td>1,16 (1,06; 1,27)</td> <td>-</td> <td>1,29 (1,14; 1,46)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>CAL + SW</b></td> <td>-</td> <td>3,19 (1,62; 6,29)</td> <td>-</td> <td>8,27 (2,04; 3,41)</td> </tr> <tr> <td><b>BMV</b></td> <td>-</td> <td>2,34 (1,34; 4,08)</td> <td>-</td> <td>5,17 (1,44; 18,25)</td> </tr> <tr> <td><b>SW</b></td> <td>-</td> <td>5,18 (2,27; 11,87)</td> <td>-</td> <td>7,78 (1,72; 35,14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>qd – raz dziennie; bid – dwa razy dziennie</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> - dwuskładnikowy żel zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu jest bardziej efektywny niż inne preparaty stosowane miejscowo biorąc pod uwagę kryteria IGA i TSS, - TCF jest związany z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym skórnych działań niepożądanych.</p>	CAL/BMD versus	IGA		TSS		analiza pośrednia	analiza bezpośrednia	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia	<b>RR (95% CI)</b>					<b>PLA qd</b>	2,99 (1,25; 7,16)	-	3,11 (0,84; 11,57)	-	<b>PLA bid</b>	-	5,84 (2,07; 16,51)	-	13,79 (2,16; 87,85)	<b>CAL qd</b>	2,45 (1,84; 3,27)	-	2,91 (2,35; 3,59)	-	<b>CAL bid</b>	3,04 (1,99; 4,56)	-	7,48 (2,79; 20,04)	-	<b>BMD qd</b>	1,16 (1,06; 1,27)	-	1,29 (1,14; 1,46)	-	<b>CAL + SW</b>	-	3,19 (1,62; 6,29)	-	8,27 (2,04; 3,41)	<b>BMV</b>	-	2,34 (1,34; 4,08)	-	5,17 (1,44; 18,25)	<b>SW</b>	-	5,18 (2,27; 11,87)	-	7,78 (1,72; 35,14)
CAL/BMD versus	IGA		TSS																																																						
	analiza pośrednia	analiza bezpośrednia	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia																																																					
<b>RR (95% CI)</b>																																																									
<b>PLA qd</b>	2,99 (1,25; 7,16)	-	3,11 (0,84; 11,57)	-																																																					
<b>PLA bid</b>	-	5,84 (2,07; 16,51)	-	13,79 (2,16; 87,85)																																																					
<b>CAL qd</b>	2,45 (1,84; 3,27)	-	2,91 (2,35; 3,59)	-																																																					
<b>CAL bid</b>	3,04 (1,99; 4,56)	-	7,48 (2,79; 20,04)	-																																																					
<b>BMD qd</b>	1,16 (1,06; 1,27)	-	1,29 (1,14; 1,46)	-																																																					
<b>CAL + SW</b>	-	3,19 (1,62; 6,29)	-	8,27 (2,04; 3,41)																																																					
<b>BMV</b>	-	2,34 (1,34; 4,08)	-	5,17 (1,44; 18,25)																																																					
<b>SW</b>	-	5,18 (2,27; 11,87)	-	7,78 (1,72; 35,14)																																																					

<b>McCormack 2011</b>  <u>Źródło finansowania:</u> niezależne	<b>Cel:</b> ocena efektywności i tolerancji preparatów z kalcypotriolem i dipropionianem betametazonu u pacjentów z łuszczycą pospolitą  <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa  <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> MEDLINE, EMBASE, AdisBase – do 11.03.2011	<b>Populacja:</b> -Pacjenci > 18 r.ż. z klinicznie zdiagnozowaną łuszczycą pospolitą tułowia i kończyn, o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu, i/lub zajmującą ok. 10% danego obszaru ciała (np. tułowia, ręki) lub 3-20% całej powierzchni ciała -Pacjenci z łuszczycą skóry głowy zajmującą ≥10% skalpu.  <b>Interwencja:</b> kalcypotriol + dipropionian betametazonu (maść lub żel)  <b>Komparatory:</b> kalcypotriol lub dipropionian betametazonu  <b>Punkty końcowe:</b> Pierwszorzędowe: - średni procent redukcji PASI - absolutna zmiana TSS - liczba pacjentów odpowiadających na leczenie, zgodnie ze skalą IGA w ciągu 4-8 tygodni  <b>Metodyka:</b> badania RCT  <b>Inne:</b>	<b>Włączone badania:</b> 14 badań RCT <b>Kluczowe wyniki:</b> - <u>Łuszczyca tułowia i kończyn</u>																																																															
			<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th rowspan="2">Lp pacjentów</th> <th colspan="2">Średnia redukcja PASI (%)</th> <th colspan="2">Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)</th> </tr> <tr> <th>Po 4 tyg</th> <th>Po 8 tyg</th> <th>Po 4 tyg</th> <th>Po 8 tyg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Fleming</td> <td>CAL-BET (gel)</td> <td>162</td> <td>48,1</td> <td>55,3</td> <td>16,0</td> <td>27,3</td> </tr> <tr> <td>BET (gel)</td> <td>83</td> <td>40,9</td> <td>49,8</td> <td>9,6</td> <td>16,9</td> </tr> <tr> <td>CAL (gel)</td> <td>79</td> <td>32,7</td> <td>41,2</td> <td>3,8</td> <td>11,4</td> </tr> <tr> <td>PL (gel)</td> <td>40</td> <td>16,9</td> <td>11,9</td> <td>2,5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Langley</td> <td>CAL-BET (gel)</td> <td>183</td> <td>53,1</td> <td>57,0</td> <td>18,6</td> <td>39,9</td> </tr> <tr> <td>TAC (ointment)</td> <td>184</td> <td>37,3</td> <td>41,9</td> <td>6,5</td> <td>17,9</td> </tr> <tr> <td>PL (gel)</td> <td>91</td> <td>13,3</td> <td>17,9</td> <td>1,1</td> <td>5,5</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Interwencja	Lp pacjentów	Średnia redukcja PASI (%)		Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)		Po 4 tyg	Po 8 tyg	Po 4 tyg	Po 8 tyg	Fleming	CAL-BET (gel)	162	48,1	55,3	16,0	27,3	BET (gel)	83	40,9	49,8	9,6	16,9	CAL (gel)	79	32,7	41,2	3,8	11,4	PL (gel)	40	16,9	11,9	2,5	0	Langley	CAL-BET (gel)	183	53,1	57,0	18,6	39,9	TAC (ointment)	184	37,3	41,9	6,5	17,9	PL (gel)	91	13,3	17,9	1,1	5,5								
Badanie	Interwencja	Lp pacjentów	Średnia redukcja PASI (%)				Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)																																																											
			Po 4 tyg	Po 8 tyg	Po 4 tyg	Po 8 tyg																																																												
Fleming	CAL-BET (gel)	162	48,1	55,3	16,0	27,3																																																												
	BET (gel)	83	40,9	49,8	9,6	16,9																																																												
	CAL (gel)	79	32,7	41,2	3,8	11,4																																																												
	PL (gel)	40	16,9	11,9	2,5	0																																																												
Langley	CAL-BET (gel)	183	53,1	57,0	18,6	39,9																																																												
	TAC (ointment)	184	37,3	41,9	6,5	17,9																																																												
	PL (gel)	91	13,3	17,9	1,1	5,5																																																												
- <u>Łuszczyca skóry głowy</u>																																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th rowspan="2">Lp pacjentów</th> <th colspan="2">Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)</th> <th rowspan="2">Absolutna zmiana TSS (%)</th> <th rowspan="2">Pt-rated treatment success (% of pts)</th> </tr> <tr> <th>4 tyg</th> <th>8 tyg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Jemec</td> <td>CAL-BET od</td> <td>541</td> <td>66,9</td> <td>71,2</td> <td>-70,8</td> <td>68,6</td> </tr> <tr> <td>BET od</td> <td>556</td> <td>54,7</td> <td>64,0</td> <td>-67,7 [6,9]</td> <td>62,5</td> </tr> <tr> <td>CAL od</td> <td>272</td> <td>23,5</td> <td>36,8</td> <td>-49,0 [6,8]</td> <td>38,3</td> </tr> <tr> <td>PL</td> <td>136</td> <td>14,7</td> <td>22,8</td> <td>-35,6 [7,0]</td> <td>20,7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tyring</td> <td>CAL-BET od</td> <td>135</td> <td>NR</td> <td>71,9</td> <td></td> <td>62,2</td> </tr> <tr> <td>PL</td> <td>42</td> <td>NR</td> <td>40,5</td> <td></td> <td>35,7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Buckley</td> <td>CAL-BET od</td> <td>108</td> <td></td> <td>84</td> <td></td> <td>92,5</td> </tr> <tr> <td>BET od</td> <td>110</td> <td></td> <td>73</td> <td></td> <td>82,6</td> </tr> </tbody> </table>							Badanie	Interwencja	Lp pacjentów	Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)		Absolutna zmiana TSS (%)	Pt-rated treatment success (% of pts)	4 tyg	8 tyg	Jemec	CAL-BET od	541	66,9	71,2	-70,8	68,6	BET od	556	54,7	64,0	-67,7 [6,9]	62,5	CAL od	272	23,5	36,8	-49,0 [6,8]	38,3	PL	136	14,7	22,8	-35,6 [7,0]	20,7	Tyring	CAL-BET od	135	NR	71,9		62,2	PL	42	NR	40,5		35,7	Buckley	CAL-BET od	108		84		92,5	BET od	110		73		82,6
Badanie	Interwencja	Lp pacjentów	Pacjenci odpowiadający na leczenie (%)		Absolutna zmiana TSS (%)	Pt-rated treatment success (% of pts)																																																												
			4 tyg	8 tyg																																																														
Jemec	CAL-BET od	541	66,9	71,2	-70,8	68,6																																																												
	BET od	556	54,7	64,0	-67,7 [6,9]	62,5																																																												
	CAL od	272	23,5	36,8	-49,0 [6,8]	38,3																																																												
	PL	136	14,7	22,8	-35,6 [7,0]	20,7																																																												
Tyring	CAL-BET od	135	NR	71,9		62,2																																																												
	PL	42	NR	40,5		35,7																																																												
Buckley	CAL-BET od	108		84		92,5																																																												
	BET od	110		73		82,6																																																												

			Kragballe	<b>CAL-BET od</b>	207	55,1	68,6		82,1
				<b>CAL bid</b>	105	18,1	31,4		34,3
			van de Kerkhof	<b>CAL-BET od</b>	568	54,9	68,4	-74,4	69,6
				<b>BET od</b>	563	51,1	61,0	-67,9	59,9
				<b>CAL od</b>	286	25,9	43,4	-56,6	44,7
			<p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Liczba pacjentów odpowiadających na leczenie i redukcja TSS/PASI była większa w grupie stosującej CAL/BET</p>						

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu w leczeniu miejscowym łuszczyca zwykłej, w tym łuszczyca owłosionej skóry głowy.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania wskazanych w wytycznych AOTM źródeł informacji medycznej (bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane) w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu. Dodatkowo przeszukano także strony internetowe wszystkich agencji zrzeszonych w INAHTA.

Strategia wyszukiwania, która była zgodna z celem przeprowadzonej analizy klinicznej została zaprojektowana przez jednego z autorów i sprawdzona przez innego. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Nie definiowano w strategii wyszukiwania punktów końcowych, tym samym objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowano deskryptory) a także kryteria selekcji służyły odnalezieniu wszystkich badań dotyczących ocenianej interwencji. Wszystkie założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanych interwencji.

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

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 20 grudnia 2012 r.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające zakładane kryteria włączenia dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające wszystkie istotne klinicznie punktu końcowe oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekt przedstawiony w tabeli poniżej dotyczący zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO, który zakłada ocenę interwencji dla 2 różnych populacji pacjentów.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"><li>• dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy,</li><li>• dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowioną na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy</li></ul>	Brak (nie podano).	Selekcja badań dotyczy 2 odrębnych populacji chorych.
Interwencja	kalcypotriol + dipropionian betametazonu (żel)	Brak (nie podano).	
Komparatory	kalcypotriol i inne analogi witaminy D <sub>3</sub> , betametazon i inne miejscowe silne gl kortykosteroidy (flutykazon, mometazon) stosowane w monoterapii lub terapii łączonej oraz placebo	bardzo silne kortykosteroidy miejscowe, kwas salicylowy, ditranol, dziegieć, fototerapia, leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne (m.in. inhibitory TNF-α)	Kryteria włączenia/wykluczenia świadczą o szerokich kryteriach selekcji badań, jednocześnie wnioskodawca nie zdecydował się na włączenie badań umożliwiających porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator z refundowanymi w



			Polsce silnymi GKS miejscowymi.
<b>Punkty końcowe</b>	Brak danych	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	
<b>Typ badań</b>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe	
<b>Inne kryteria</b>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 r. włącznie, badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych, komentarzy lub listów do redakcji	

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono pierwotne badania z randomizacją, w tym 8 badań porównujących terapię kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w postaci żelu, z analogami wit. D<sub>3</sub>, betametazonem oraz placebo w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym (badanie *Luger 2008*). W badaniach (*Fleming 2010 i Langley 2009*) analizowano skuteczność ocenianej technologii w leczeniu łuszczyca skóry gładkiej, w pozostałych 6 badaniach (opisanych w 7 publikacjach: *Buckley 2008, Jemec 2008, Luger 2008, Kragballe 2009, Ortonne 2009, Tyring 2010, van de Kerkhof 2008*) oceniano skuteczność kalcypotriolu i betametazonu w leczeniu łuszczyca skóry głowy. Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem demograficznym oraz klinicznym. Ponadto kryteria włączenia i wykluczenia dla poszczególnych badań były zbliżone. We wszystkich przypadkach stosowanie leków przeciwłuszczycowych było zabronione w ściśle określonym okresie poprzedzającym randomizację: leczenie miejscowe (2 tygodnie), leczenie systemowe, z wyłączeniem leków biologicznych (4 tygodnie), leczenie biologiczne (6 miesięcy), PUVA, promieniowanie Bucky'ego (4 tygodnie), UVB (2 tygodnie).

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon odrzucając w toku selekcji pracę *Mrowietz 2011* dokumentującą badanie obserwacyjne. W niniejszej AKL zdecydowano o uwzględnieniu powyższego badania, jako źródła dodatkowych informacji dowodzącej skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b>				
<b>Fleming 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	wieloośrodkowe randomizowane badanie w grupach równoległych, czteroramiennie z podwójnie ślepa próbą  Typ (AOTM): IIA  Jadad: 5/5,  Hipoteza badawcza -superiority;  Analiza wyników: ITT  Okres obserwacji:	•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel (CAL/BMD), •kalcypotriol żel (CAL), •betametazon żel (BMD), •placebo żel (PLA).  Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD - 22,7 g; CAL-25,9 g BMD- 22,4 g PLA-26,1 g	<b>Kryteria włączenia:</b> wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca zwykła tułowia, ramion i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka w ocenie badacza. <b>Kryteria wykluczenia:</b> łuszczyca grudkowa, krostkowa, erytrodermia łuszczycowa; terapia biologiczna w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją. <b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 162 CAL-79 BMD-83 PLA-40 <b>Utrata pacjentów z badania:</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> •odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 4 i 8 tyg.  <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> • odpowiedź na leczenie w skali PASI (wyrażona w %) po 4 i 8 tyg. Leczenia  <b>Bezpieczeństwo terapii</b>



	8 tygodni		CAL/BMD - 8% CAL- 7,6% BMD-6% PLA-30%	
<b>Langley 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	wieloośrodkowe randomizowane badanie trójramienne w grupach równoległych  <b>Typ (AOTM):</b> IIA  <b>Jadad:</b> 2/5  Hipoteza badawcza - <i>superiority</i>  <b>Analiza wyników:</b> ITT  Okres obserwacji: 8 tyg. leczenia+ 8 tyg. obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie</li> <li>•takalcytol maść x 1 dziennie</li> <li>•placebo żel z 1 dziennie</li> </ul> <p>czas trwania leczenia: do 8 tygodni</p> <p><b>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta:</b> CAL/BMD –27,5 g; TAC-33,2 g PLA-26,2 g</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca zwykła zlokalizowana na tułowiu i kończynach (zmiany obejmujące min. 10% pow. rąk i/lub 10% pow. tułowia i/lub 10% pow. nóg); postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> leczenie biologiczne w ciągu 3 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, UVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciąża lub okres laktacji.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD - 183 TAC - 184 PLA - 91</p> <p><b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD – 12 TCL - 21 PLA – 27</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie badacza wyrażona w skali IGA (6 stopniowa skala) po 8 tyg.</li> <li>•odpowiedź na leczenie wyrażona w skali IGA określana, jako "brak zmian" lub" zmiany łagodne" po 4 tyg.</li> <li>• zmiany w skali PASI* po 4 i 8 tyg.</li> </ul> <p><b>bezpieczeństwo terapii</b></p>
<b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b>				
<b>Buckley 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	wieloośrodkowe randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą  <b>Typ (AOTM):</b> IIA  <b>Jadad:</b> 4/5  Hipoteza badawcza – brak danych  <b>Analiza wyników:</b> ITT  <b>Okres obserwacji:</b> 8 tygodni tygodnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie;</li> <li>• betametazon żel x 1 dziennie</li> </ul> <p><b>średni czas leczenia:</b> CAL/BMD- 6,1 tygodnia • BMD- 6,8 tygodnia</p> <p><b>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta:</b> CAL/BMD –17,3 g; BMD- 17,1 g</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek: ≥ 18 lat; wiek: powyżej 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> erytrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; leczenie systemowe, psoralen, terapia UVA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, promieniowanie Bucky'ego, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciężka niewydolność nerek lub wątroby</p> <p><b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 108 BMD - 110</p> <p><b>Utrata pacjentów z badania (inne przyczyny niż poprawa stanu zdrowia):</b> CAL/BMD – 30 BMD - 21</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•wynik leczenia wyrażony w wartościach absolutnych oraz procentowych -(skala TSS) po 8 tygodniach leczenia</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wyrażona w skali IGA (6 stopniowa skala) lub PGA (7 stopniowa skala) po 8 tyg. Leczenia w porównaniu do punktu wyjściowego</li> </ul> <p><b>bezpieczeństwo terapii</b></p>
<b>Jemec 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	wieloośrodkowe randomizowane badanie czteroramiennie w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą  <b>Typ (AOTM):</b> IIA  <b>Jadad:</b> 5/5,	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie</li> <li>•kalcypotriol żel x 1 dziennie</li> <li>•betametazon żel x 1 dziennie</li> <li>•placebo żel x 1</li> </ul> <p><b>Średnie tygodniowe zużycie leku na</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> erytrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg. określana , jako "brak zmian" lub "zmiany łagodne"</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 2 i 4 tyg.</li> </ul>

	<p><b>Hipoteza badawcza</b> – brak danych</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 8 tygodni</p>	<p><b>pacjenta:</b> CAL/BMD –139,1 g; CAL-155,4 g BMD- 159,5 g PLA-176 g</p>	<p>niewydolność wątroby lub nerek; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe; leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 541 BMD – 556 CAL- 272 PLA– 136</p> <p><b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD – 61 BMD – 47 CAL- 57 PL A– 30</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w nasileniu objawów w skali TSS po 8 tyg.</li> <li>• średnia odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tyg. określana , jako "wyleczony lub "prawie wyleczony"</li> </ul> <p><b>bezpieczeństwo terapii</b></p>
<p><b>Luger 2008</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie dwuramiennie w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą</p> <p><b>Typ (AOTM):</b> IIA</p> <p><b>Jadad:</b> 4/5,</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie</li> <li>•kalcypotriol żel x 1 dziennie</li> </ul> <p><b>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta:</b> CAL/BMD - 470,8 g; CAL-12,8 g</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> _wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> terapia PUVA, promieniowanie Bucky'ego lub UVB; leczenie biologiczne lub inne leczenie systemowe o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; miejscowe leczenie zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 429 CAL- 440</p> <p><b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD – 92 CAL- 175</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo - zdarzenia niepożądane (ADR) ora działanie niepożądane (AE) związane z długotrwałym stosowaniem sterydów na skórę głowy</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA)</li> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (PGA)</li> </ul>
<p><b>Kragballe 2009, Ortonne 2009</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie dwuramiennie w grupach równoległych</p> <p><b>Typ (AOTM):</b> IIA</p> <p>Jadad: 3/5</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 8 tyg. leczenia + 8</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie</li> <li>•kalcypotriol roztwór na skórę głowy 2 x dziennie</li> </ul> <p>czas trwania leczenia: do 8 tygodni</p> <p><b>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta:</b> CAL/BMD –17,5 g; CAL-19,0 g</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> _wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; stosowanie leków o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; ciąża lub okres laktacji; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg. Określanych, jako "brak zmian" lub "zmiany łagodne"</li> <li>•jakość życia (Ortonne 2009) mierzona w 2, 4 i 8 tygodniu badania</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta (PGA) po 2 i 4 tyg.</li> <li>• wyn k w skali TSS ≥ 1 po 8 tyg.</li> <li>• Stosunek pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie objawów (słabe</li> </ul>

	tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia		randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją <b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 207 CAL- 105 <b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD – 12 CAL - 21	lub bardzo słabe, brak) do pacjentów analizowanych po 8 tyg.  <b>bezpieczeństwo terapii</b>
<b>Tyning 2010</b>  <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	wieloośrodkowe randomizowane badanie dwuramienne w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą  Typ (AOTM): IIA  <b>Jadad:</b> 4/5  <b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych  <b>Analiza wyników:</b> ITT  <b>Okres obserwacji:</b> 8 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie</li> <li>• placebo żel z 1 dziennie</li> </ul> <b>Średni czas leczenia:</b> CAL/BMD- 7,6 tygodnia PLA- 7,4 tygodnia  <b>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta:</b> CAL/BMD –12,5 g; PLA-11,8 g	<b>Kryteria włączenia:</b> wiek: $\geq 18$ lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy (obejmująca co najmniej 10% powierzchni) obejmująca i tułowia/kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA); pacjenci rasy czarnej, Afroamerykanie lub Latynosi.  <b>Kryteria wykluczenia:</b> erytrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; infekcje i choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczykowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciąża lub okres laktacji; terapia UV lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe ciągu 4 tyg. przed randomizacją.  <b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 135 PLA – 42 <b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD – 19 PLA – 8	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg.</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wyrażona w skali (PGA) po 8 tyg.</li> <li>• odpowiedź na leczenie wyrażona w skali TSS po 8 tyg.</li> </ul> <b>bezpieczeństwo terapii</b>
<b>van de Kerkhof 2008</b>  <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	wieloośrodkowe randomizowane badanie trójramienne w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą  Typ (AOTM): IIA  <b>Jadad:</b> 5/5  <b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych  <b>Analiza wyników:</b> ITT  <b>Okres obserwacji:</b> 8 tygodni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie</li> <li>• kalcypotriol żel x 1 dziennie</li> <li>• betametazon żel x 1 dziennie</li> </ul> <b>czas trwania leczenia:</b> do 8 tygodni  <b>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta:</b> CAL/BMD –163,8 g; CAL-192,3 g BMD- 177,2 g	<b>Kryteria włączenia:</b> wiek: $\geq 18$ lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).  <b>Kryteria wykluczenia:</b> : erytrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; jakiegokolwiek miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy, twarzy tułowia i kończyn lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczykę skóry głowy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją.  <b>Liczebność grup:</b> CAL/BMD – 568	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg. w grupie leczonej CAL/BMD vs CAL i BMD</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 2 i 4 tyg. w grupie leczonej CAL/BMD vs CAL i BMD</li> <li>• wynik w skali TSS po 8 tygodniach</li> <li>• stosunek pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie objawów (słabe lub bardzo słabe, brak) do pacjentów analizowanych po 8 tygodniach.</li> </ul>

			BMD – 563 CAL- 286 <b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD – 48 BMD – 66 CAL- 38	
--	--	--	--	--

\* skala PASI została zmodyfikowana poprzez pominięcie głowy

Tabela 14. Charakterystyka badania uwzględnionego w analizie skuteczności praktycznej.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</b>				
<b>Mrovietz 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	Badanie obserwacyjne wieloośrodkowe otwarte  Typ (AOTM): IIIB  Okres obserwacji: 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel (CAL/BMD) podawany x 1 dziennie</li> </ul>	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z łuszczycą skóry głowy wiek $\geq$ 18 lat; <b>Kryteria wykluczenia:</b> pacjenci otrzymujący terapię systemową oraz z przeciwwskazaniami do stosowania żelu CAL/BMD zgodnie z ChPL <b>Liczebność grupy:</b> CAL/BMD – 721 <b>Utrata pacjentów z badania:</b> CAL/BMD - 14,3%	<b>punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia pacjentów (skala SLQI)</li> <li>• wartość PGA ang. (physician's global assessment)</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo terapii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tolerancja na miejscową terapię CAL/BMD</li> </ul>

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>Całkowity wynik nasilenia objawów TSS</b> (ang. <i>Total Sign Score</i> )	Ocena skali klinicznych objawów łuszczyca owłosionej skóry głowy (0-12) oceniająca nasilenie występowania objawów takich jak: rumień, naciek, złuszczenie. Każdy z symptomów oceniany jest w 5-stopniowej skali: 0 – brak objawów, 1 – łagodne objawy, 2 – objawy o umiarkowanym nasileniu, 3 – ciężkie objawy, 4 – bardzo ciężkie objawy .5.	skala użyta prawidłowo zgodnie z wytycznymi CHMP Źródło: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf</a>
<b>Indeks PASI</b> (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )	Służy do oceny nasilenia zmian w łuszczyca zwyczajnej. Stopień nasilenia (osobno ocenia się wszystkie parametry) określa się jako 0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony. Wynik PASI obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszczenie, naciek zapalny. Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki odpowiedzi na leczenie, odnoszące się do skali PASI to PASI 50, 75 i 90.	Skala użyta prawidłowo zgodnie z przeznaczeniem, nie jest standaryzowana do stosowania w przypadku owłosionej skóry głowy.
<b>Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza IGA</b> (ang. <i>investigator's global assessment</i> )	Sześciostopniowa skala oceny objawów: brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie i bardzo ciężkie. Kliniczna odpowiedź na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których w ocenie badacza objawy były bardzo łagodne lub całkowicie zanikły.	Skala uwidacznia ogólny wpływ leczenia na objawy chorobowe łuszczyca w ocenie lekarza.
<b>Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta PGA</b> (ang. <i>patient's global assessment</i> )	Ocena jakości leczenia przez pacjenta w 7-stopniowej skali (całkowite wyleczenie, prawie całkowite wyleczenie, istotna poprawa, umiarkowana poprawa, minimalna poprawa, brak zmian stanu chorobowego, pogorszenie) lub w 5-stopniowej (brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie). Odpowiedź na leczenie definiowano jako stan pacjenta opisany jako: całkowite wyleczenie/brak objawów lub prawie całkowite wyleczenie/objawy bardzo łagodne.	Skala uwidacznia ogólny wpływ leczenia na objawy chorobowe łuszczyca w ocenie pacjenta.
<b>Kwestionariusz Skindex 16</b>	Skindex 16 służy do oceny jakości życia osób z dermatozami, zawiera 16 pytań zgrupowanych w 3 domenach dotyczących: emocji, objawów i funkcjonowania psychospołecznego. Wyższy wskaźnik jakości życia wg Skindex 16 oznacza pogorszenie jakości życia. Kwestionariusz został	Kwestionariusz został użyty do oceny QoL w 3 krajach na 5 uczestniczących w badaniu (Francja, Kanada, Dania), gdzie został zwalidowany pod



	zwalidowany w dużej grupie (> 2200) pacjentów z różnymi schorzeniami dermatologicznymi.	względem językowym
<b>Kwestionariusz SF-6D / SF-36</b>	Kwestionariusz SF-6D sumujący wynik 3 domen dotyczących emocji, objawów i funkcjonalności wyrażony w 2 wartościach 0 – zły SF-36 służący do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta, składa się z 36 pytań określających 8 domen chorego: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia związane z zaburzeniami emocjonalnymi, zdrowie psychiczne. Wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia.18, Kwestionariusz SF-36 został zwalidowany do stosowania u chorych z łuszczycą.	Powszechnie używany instrument służącym do badania globalnej QoL. Cechuje się wysoką powtarzalnością. Umożliwia dokonania porównań min. pomiędzy różnymi chorobami, grupami wiekowymi czy grupami terapeutycznymi.
<b>SLQI</b> (ang. <i>Scalp Quality Life Index</i> )	Zmodyfikowana skala DLQI ukierunkowana na ocenę jakości życia pacjentów z łuszczyca owłosionej skóry głowy. Maksymalny wynik skali wynosi 30. Spadek jakości życia w skali punktowej określa się jako: brak – 0-1; nieznaczny – 6-10; znaczący 11-20; bardzo silny 21-30. (źródło: <a href="http://www.dermatology.org.uk/quality/quality-dlqi-info.html">http://www.dermatology.org.uk/quality/quality-dlqi-info.html</a> )	
<b>Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza PGA</b> (ang. <i>physician's global assessment</i> )	6 stopniowa skala oceniająca nasilenie objawów łuszczycy: 0-brak zmian; 1 bardzo nieznaczne zmiany; 2-łagodne nasilenie; 3- umiarkowane; 4- ciężkie, 5-bardzo ciężkie.	Skala oceny nasilenia objawów łuszczycy analogiczna do IGA, najprawdopodobniej należy ją traktować jako tożsamą. W pracy <i>Mrowietz 2011</i> na potrzeby badania zamieszczono skrót PGA, który może być mylący ze względu na skalę PGA - odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (ang. <i>patient's global assessment</i> )

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badania uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez wnioskodawcę były bardzo dobrej (5 pkt. w skali Jadad) lub dobrej (4 i 3 pkt. Jadad) jakości za wyjątkiem badania Langley 2011, które było niskiej jakości (2 pkt. Jadad).

Jedynym zastrzeżeniem metodycznym do badań jest brak podwójnego zaślepienia w przypadku RCT *Kragballe 2009 - Ortonne 2009* oraz *Langley 2009* wynikające z różnic w dawkowaniu oraz postaci farmaceutycznych zastosowanych komparatorów. Zastosowano pojedyncze zaślepienie badacza oceniającego punkty końcowe poprzez użycie identycznych opakowań i ulotek leków. Wydaje się jednak, że z uwagi na obiektywny charakter punktów końcowych (ocena skuteczności terapii przez badacza oraz pacjenta) ograniczenie to w niewielkim stopniu wpływa na wiarygodność otrzymanych wyników. Wszystkie włączone do analizy badania RCT przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

Analizę skuteczności w badaniach przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów za wyjątkiem badania *van de Kerkof 2009*, gdzie do analizy włączono 1415 pacjentów z 1417 zrandomizowanych. Jedynie w przypadku badania Langley 2011 podano założenia hipotezy zerowej (*superiority*).

W każdym z uwzględnionych badań predefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia z badania, podano wielkość populacji, w której analizowane były wyniki badania, liczbę ośrodków biorących udział w badaniu łącznie ze sponsorem, czas obserwacji oraz podano odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz przyczyny ich utraty. W większości publikacji (za wyjątkiem *Buckley 2008* i *van de Kerkhof 2009*) przedstawiono kalkulację liczebności wielkości próby. Należy zaznaczyć, iż we wszystkich uwzględnionych badaniach populacja pacjentów pod względem wyjściowego stanu choroby nie była jednorodna, do badań włączono chorych o łagodnym, umiarkowanym (zgodnie z wnioskiem) natężeniu choroby, jaki i osoby o przebiegu łuszczycy ciężkim i bardzo ciężkim.

Jedynie badanie włączone do analizy skuteczności praktycznej żelu CAL/BMD było badaniem obserwacyjnym o szeroko zaprojektowanych kryteriach włączenia/wykluczenia obejmujących pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy o przebiegu łagodnym do ciężkiego. W badaniu podano stopień utraty pacjentów na wszystkich etapach oceny.

W publikacji *Jemec 2008* nie przedstawiono utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych uwzględniono jedynie dane dotyczące wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego oraz ogólnej liczby utraty pacjentów z badania.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizę skuteczności klinicznej preparatu skojarzonego kalcypotriol/dipropionian betametazonu (CAL/BMD) przeprowadzono względem wybranych analogów wit. D<sub>3</sub> oraz betametazonu w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym (badanie *Luger 2008*). Osobno przedstawiono wyniki dla populacji chorych z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz z łuszczycą skóry gładkiej. W przypadku owłosionej skóry głowy ocenę efektywności oparto o pomiary parametrów takich jak: IGA, PGA oraz oceny w skali TSS. W badaniach dotyczących skóry gładkiej posłużono się analogicznie oceną IGA, PGA a także indeksem PASI 75.

Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej oraz w postaci danych liczbowych prezentowanych za włączonymi publikacjami. W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych wyniki oszacowano na podstawie danych wyjściowych (liczby i odsetka pacjentów) i przedstawiono w postaci ryzyka względnego RR (ang. *relative risk*). W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT, ang. *number needed to treat*).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również częściowe syntezy ilościowe- metaanalizy (wyniki z co najmniej dwóch badań).

W każdym przypadku metaanalizy domyślnie stosowano model efektów stałych (ang. *fixed effect model*) opierający się na jednorodności analizowanych wyników. W przypadku heterogeniczności wyników analizowanych badań ocenianych statystyką I<sup>2</sup> (I<sup>2</sup> > 50%; p < 0,1) stosowano losowy model danych (ang. *random effect model*) opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników.

W przypadku wysokiej heterogeniczności statystycznej (p < 0,1; statystyka I<sup>2</sup> > 75%) wyniki poszczególnych badań przedstawiano osobno.

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:**

W toku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Daivobet żel z jego składnikami (tj. analogami wit. D<sub>3</sub> i kortykosteroidami) stosowanymi w terapii skojarzonej, ale w osobnych preparatach, jak również z innymi, niż dipropionian betametazonu, silnymi kortykosteroidami. Ze względu na powyższe analizę w porównaniu z kalcypotriolem (stosowanym raz i dwa razy dziennie), takalcytolem, betametazonem oraz placebo.

Brak lub niepełne dane źródłowe, uniemożliwiające przeprowadzenie metaanalizy niektórych wyników z włączonych badań. W przypadku danych ciągłych, tj.: zmiana wyników punktowych w skalach TSS oraz PASI, publikacje źródłowe nie podają wartości odchylenia standardowego od średniej zmiany liczby punktów. W większości porównań wyniki między poszczególnymi badaniami były zbliżone i przedstawiały podobny efekt zdrowotny. Wyjątkiem jest zmiana wartości TSS w porównaniu z betametazonem – wyniki dwóch badań wskazują na brak istotnej różnicy między grupami (*Jemec 2008*, *Buckley 2008*), podczas gdy wg trzeciego badania (*van de Kerkhof 2009*) terapia Daivobetem wiązała się z istotnie wyższą zmianą w skali TSS. Nie zidentyfikowano potencjalnego źródła heterogeniczności wyników – wejściowe parametry charakteryzujące populacje były bardzo zbliżone.

Zdaniem autorów wymienione ograniczenia nie wpływają istotnie na jakość uzyskanych wyników i nie mają wpływu na wnioski płynące z analizy w kontekście omawianego problemu klinicznego.

#### **Ograniczenia wg AOTM:**

W uwzględnionych w analizie badaniach istnieje pewna niekonsekwencja w sposobie przedstawiania wyników lub definiowania pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych badanych za pomocą tych samych skal oraz narzędzi. Analiza wnioskodawcy nie zawiera odniesienia się do problematyki różnic w definiowaniu punktów końcowych i skal oceny w poszczególnych badaniach.

W AKL wnioskodawcy nie zamieszczono danych z badań RCT, w których stosowano dostępne w Polsce refundowane komparatory we wskazaniu leczenia łuszczyca owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej w celu dokonania porównania pośredniego przez wspólny komparator.

Wnioskodawca na potrzeby AE wykonał dodatkowe wyszukanie badań pierwotnych w celu pośredniego porównania skuteczności klinicznej CAL/BMD z refundowanymi steroidami jedynie we wskazaniu: łuszczyca owłosionej skóry głowy. Należy podkreślić, przegląd przeprowadzony na potrzebę porównania pośredniego

nie spełnia kryteriów systematyczności. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników wyselekcjonowanych badań.

Ponadto, w toku weryfikacji raportu AE wnioskodawcy zidentyfikowano nieprawidłowości przeprowadzonego porównania pośredniego wpływające na wiarygodność otrzymanych wyników ze względu na:

- brak przedstawienia metodyki przeprowadzonego porównania pośredniego,
- Heterogeniczność uwzględnionych w porównaniu badań. Badania Kragballe 2009 i Reygagne 2005 różnią się pod względem charakterystyki i liczebności pacjentów, długością obserwacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z badania.
- Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie dla niejednorodnych punktów końcowych (badanie Kragballe 2009 - odpowiedź na leczenie w ocenie badacza - IGA; badanie Reygagne 2005 ocena w skali TSS) co zaprzecza podstawowej zasadzie porównania pośredniego, które wykonuje się dla tych samych punktów końcowych raportowanych we wszystkich uwzględnionych badaniach.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę efektywności terapii skojarzonej CAL/BMD w porównaniu do wybranych analogów wit. D<sub>3</sub> oraz betametazonu oparto na analizie punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Główną miarą efektywności klinicznej był wynik uzyskany w ocenie nasilenia objawów łuszczycy wyrażony w ocenie badacza (lekarz) - IGA i pacjenta -PGA, a także objawy łuszczycy oceniane na podstawie indeksu TSS oraz PASI 75, odpowiednio dla owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej.

#### Leczenie owłosionej skóry głowy

Metaanaliza wyników oceny nasilenia łuszczycy w ocenie badacza, IGA wykazała istotnie statystyczną poprawę stanu zdrowia w odpowiedzi na leczenie CAL/BMD vs BMD po 4 i 8 tygodniach. Podobnie metaanaliza wyników terapii po 8 tygodniach w ocenie pacjenta - PGA wykazała wyższość leczenia skojarzonego CAL/BMD nad monoterapią BMD. W przypadku porównania CAL/BMD vs CAL leczenie z zastosowaniem preparatu skojarzonego istotnie statystycznie zwiększało możliwość uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza po 4 i 8 tygodniach, na co wskazują wyniki metaanaliz oraz pojedynczych wyników badań.

Ponadto odnotowano obniżenie wartości TSS średnio o 6,5 % w porównaniu do BMD oraz o 23,5% w grupie CAL. W przypadku badania van de *Kerkhof 2009* zmiana wskaźnika TSS była istotnie statystycznie wyższa w grupie stosującej CAL/BMD niż w grupie BMD i CAL, natomiast w badaniu *Jemec 2008* odnotowano is różnicę między grupami w przypadku porównania CAL/BMD z CAL. W ocenie odpowiedzi na leczenie po 52 tygodniach wykazano, iż terapia CAL/BMD skutkuje is wyższym prawdopodobieństwem długoterminowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CAL, zarówno w ocenie lekarza jak i pacjenta.

Jakość życia pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu *Ortonne 2009*. Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie stosujących CAL/BMD odnotowano istotną statystyczną poprawę stanu zdrowia wg Skindex-16 w stosunku do wartości wejściowych.

W obu grupach CA/BMD oraz CAL odnotowano istotną statystycznie poprawę w skali Skindex-16 w stosunku do wartości wejściowych. Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia.

Wartości dla punktów końcowych dyskretnych oraz ciągłych zamieszczono w tabelach poniżej, wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD w leczeniu łuszczycy skóry głowy dla zmian dychotomicznych w ocenie badacza.**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)
		CAL/BMD	BMD			
IGA	<i>Jemec 2008</i>	362/541 (66,9)	304/556 (54,7)	<b>1,15 (1,01; 1,31)</b> <b>p= 0,03</b>	nd	4
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	311/567 (54,9)	287/562 (51,1)			

	<i>Jemec 2008</i>	385/541 (71,2)	356/556 (64,0)	<b>1,12 (1,06; 1,18)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	15 (10; 25)	8
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	388/567 (68,4)	343/562 (61,0)			
	<i>Buckley 2008</i>	91/108 (83,3)	80/110 (74,6)			
	<b>Badanie</b>	<b>n/N (%)</b>		<b>RR (95% CI)</b> <b>wartość p</b>	<b>NNT</b> <b>(95% CI)</b>	<b>Okres obserwacji</b> <b>(tyg.)</b>
		<b>CAL/BMD</b>	<b>CAL</b>			
	<i>Jemec 2008</i>	362/541 (66,9)	64/272 (23,5)	<b>2,45 (1,84; 3,27)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	3 (2; 5)	4
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	311/567 (55,0)	74/286 (25,9)			
	<i>Kragballe* 2009</i>	114/207 (55,1)	19/105 (18,1)	<b>3,04 (1,99; 4,66)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	3 (3; 4)	
	<i>Jemec 2008</i>	384/541 (71,2)	100/272 (36,8)	<b>1,74 (1,42; 2,13)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	4 (3; 5)	8
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	388/567 (68,4)	124/286 (43,4)			
	<i>Kragballe* 2009</i>	142/207 (68,6)	33/105 (31,4)	<b>2,18 (1,62; 2,94)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	3 (3; 4)	
	<i>Luger 2008</i>	290/429 (67,6)	190/440 (43,2)	<b>1,57 (1,38; 1,77)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	5 (4; 6)	52

\*CAL stosowany 2 x dziennie.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD dla zmian dychotomicznych w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w ocenie pacjenta.**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)	
		CAL/BMD	BMD				
PGA	<i>Buckley 2008</i>	99/107 (92,5)	90/109 (82,6)	<b>1,13 (1,07; 1,19)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	13 (9; 13)	8	
	<i>Jemec 2008</i>	371/541 (68,6)	348/556 (62,5)				
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	395/567 (69,6)	337/562 (59,9)				
		<b>Badanie</b>	<b>n/N (%)</b>		<b>RR (95% CI)</b> <b>wartość p</b>	<b>NNT</b> <b>(95% CI)</b>	<b>Okres obserwacji</b> <b>(tyg.)</b>
			<b>CAL/BMD</b>	<b>CAL</b>			
		<i>Jemec 2008</i>	371/541 (68,6)	104/272 (38,3)	<b>1,66 (1,50; 1,85)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	4 (4; 5)	8
		<i>van der Kerkhoff 2009</i>	395/567 (69,6)	128/286 (44,7)			
		<i>Kragballe* 2009</i>	170/207 (82,1)	36/105 (34,3)	<b>2,40 (1,82; 3,15)</b> <b>p&lt;0,00001</b>	3 (2; 3)	
	<i>Luger 2008</i>	327/429 (76,2)	221/440 (50,2)	<b>1,52 (1,36; 1,69)</b> <b>p &lt; 0,00001</b>	4 (4; 5)	52	

\*CAL stosowany 2 x dziennie

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD dla zmian ciągłych w leczeniu łuszczycy skóry głowy.**

Punkt końcowy	Badanie	SD	N	Średnia zmiana (%)	SD	N	Średnia zmiana (%)	Różnica %	Wartość p	Okres obserwacji (tyg.)
		CAL/BMD			BMD					
	<i>Buckley 2008</i>	bd	108	-79,5	bd	110	-70,5	-7,9	0,065	8



<b>TSS</b>	<i>Jemec 2008</i>	bd	541	-70,8	bd	556	-67,7	-3,1	0,12	8
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	bd	567	-74,4	bd	562	-67,9	<b>-6,5</b>	0,0002	8
	<b>Badanie</b>	<b>CAL/BMD</b>			<b>CAL</b>			<b>Różnica %</b>	<b>Wartość p</b>	<b>Okres obserwacji (tyg.)</b>
	<i>Jemec 2009</i>	bd	541	-70,8	bd	272	-49,0%	<b>-21,8</b>	<0,0001	8
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	bd	567	-74,4	bd	286	-56,60%	<b>-17,8</b>	<0,0001	8
	<i>Kragballe* 2009</i>	bd	207	-68,2	bd	105	-37,3%	-30,9	bd	8

\*CAL stosowany 2 x dziennie.

**Tabela 18. Wyniki analizy jakości życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy (na podstawie danych z publikacji) - na podstawie badania Ortonne 2009.**

Punkt końcowy	BMD/CAL			CAL**			Różnica	wartość p	Okres obserwacji (tyg.)
	N	Średnia zmiana (SD)	p	N	Średnia zmiana (SD)	p			
<b>Skinindex-16</b>	162	29,6 (bd)	p<0,001*	83	17,9 (bd)	p<0,001*	<b>11,7</b>	IS	8
		28,1 (bd)	p<0,001*		13,1 (bd)	p<0,001*	<b>15,0</b>	IS	4
		26,6 (bd)	p<0,001*		9,2 (bd)	p<0,001*	17,4	NS	2
<b>SF-36-składowa fizyczna</b>	207	1,3 (bd)	bd	105	-1,2 (bd)	bd	2,5	NS	8
		1,8 (bd)	bd		1,7 (bd)	bd	0,1	NS	4
<b>SF-36-składowa psychiczna</b>	207	0,8 (bd)	bd	105	-0,8 (bd)	bd	1,6	NS	8
		1,6 (bd)	bd		0,6 (bd)	bd	1	NS	4

\* - dla średniej zmiany wyniku kwestionariusza Skinindex-16 w porównaniu do wartości wyjściowej.; \*\* - CAL stosowany 2 x dziennie.

### Leczenie łuszczycy skóry gładkiej

Wyniki badań uwzględnione w analizie wnioskodawcy po 8 tygodniach obserwacji nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza między CAL/BMD a BMD, natomiast dla zestawienia CAL/BMD z analogiem wit. D<sub>3</sub>, CAL i TAC, zanotowano istotną poprawę stanu zmian łuszczykowych w ocenie badacza i pacjenta.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między preparatem złożonym a BMD w 75% prawdopodobieństwie redukcji zmian łuszczykowych mierzonych w skali PASI. Osiągnięcie PASI 75 zdiagnozowano u średnio 34% pacjentów leczonych preparatem złożonym oraz u 28% pacjentów stosujących preparaty analogów witaminy D<sub>3</sub> (18% leczonych CAL i 23% leczonych TAC). Terapii złożonej towarzyszyło dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia PASI 75 w porównaniu do CAL.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD dla zmian dychotomicznych w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza oraz pacjenta.**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)
		CAL/BMD	BMD			
<b>IGA</b>	<i>Fleming 2008</i>	44/162 (27,2)	14/83 (16,9)	1,61 (0,94; 2,76) p = 0,08	nd	8
	<b>Badanie</b>	<b>n/N (%)</b>		<b>RR (95% CI)</b>	<b>NNT</b>	<b>Okres</b>

		CAL/BMD	CAL/TAC*	wartość p	(95% CI)	
	<i>Fleming 2010</i>	44/162 (27,2)	9/79 (11,4)	<b>2,38 (1,23; 4,63)</b> <b>p = 0,01</b>	7 (4; 17)	8
	<i>Langley 2011</i>	73/183 (39,9)	33/184 (17,9)	<b>2,22 (1,56; 3,18)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	5 (4; 8)	
PGA	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)
		CAL/BMD	CAL/TAC*			
	<i>Langley 2011</i>	69/171 (40,4)	35/163 (21,5)	<b>1,88 (1,33; 2,56)</b> <b>p = 0,0003</b>	6 (4; 12)	8

\* w przypadku badania Langley 2011 komparatorem z grupy analogów wit. D<sub>3</sub> dla BMD/CAL był takalcytol (TAC).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD dla zmian PASI 75 w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)	
		CAL/BMD	BMD				
	<i>Fleming 2010</i>	58/162 (35,8)	24/83 (28,9)	1,24 (0,83; 1,84) p = 0,29	nd	8	
PASI 75	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)	
		CAL/BMD	CAL/TAC*				
		<i>Fleming 2010</i>	58/162 (35,8)	9/79 (17,7)	<b>2,02 (1,20; 3,39)</b> <b>p = 0,002</b>	6 (4; 15)	8
		<i>Langley 2011</i>	73/183 (32,2)	33/184 (23,4)	1,38 (0,99; 1,93) p = 0,06	nd	

\* w przypadku badania Langley 2011 komparatorem z grupy analogów wit. D<sub>3</sub> dla BMD/CAL był takalcytol (TAC).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD dla średniej zmiany PASI 75 w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej.

Punkt końcowy	Badanie	CAL/BMD			BMD			Różnica %	p	Okres obserwacji (tyg.)	
		SD	N	Średnia zmiana (%)	SD	N	Średnia zmiana (%)				
	<i>Fleming 2010</i>	bd	162	-55,3	bd	83	-49,8	-6,2	0,13	8	
PASI 75	Badanie	CAL/BMD			CAL/TAC*			Różnica %	p	Okres obserwacji (tyg.)	
		SD	N	Średnia zmiana (%)	SD	N	Średnia zmiana (%)				
		<i>Fleming 2010</i>	bd	162	-55,3	bd	79	-41,1	<b>-13,9</b>	<0,001	8
		<i>Langley 2011</i>	bd	183	-57,0	bd	184	-41,9	<b>-14,7</b>	<0,001	8

\* w przypadku badania Langley 2011 komparatorem z grupy analogów wit. D<sub>3</sub> dla BMD/CAL był takalcytol (TAC).

### Analiza skuteczności praktycznej dla owłosionej skóry głowy

Do AKL włączono badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej przeprowadzone na kohorcie pacjentów leczonych CAL/BMD w warunkach ambulatoryjnych. Wynik leczenia określano względem poziomu wyjściowego zaawansowania zmian chorobowych owłosionej skóry głowy.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności praktycznej CAL/BMD w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy.

Punkt końcowy	Badanie	N	CAL/BMD			Poprawa (%)	Okres obserwacji (tyg.)
			Średnia zmiana	mediana	wartość p		
PGA*	Mrowietz 2011	705	2,49 (±1,0)	2	p<0,0001	41,8	4

\* physician's global assessment.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej CAL/BMD w populacji pacjentów z łuszcza skóry głowy o stopniu nasilenia od umiarkowanej i ciężkiej.

Punkt końcowy	Badanie	CAL/BMD n/N (%)	wartość p	Okres obserwacji (tyg.)
PGA	Mrowietz 2011	509/619* (82,0)	bd	4

\* pacjenci o umiarkowanym i ciężkim nasileniu łuszczyca, u których nastąpiła znacząca poprawa.

Tabela 23. Wyniki analizy jakości życia pacjentów z łuszcza owłosionej skóry głowy na podstawie badania Mrowietz 2011.

Punkt końcowy	BMD/CAL							Okres obserwacji (tyg.)
	N	Średnia zmiana (%)	p	Mediana (M)	p	Zmiana wyniku n/N (%)	p	
SLQI	492	7,35 (±5,72) (69,5)*	p<0,0001	7	p<0,0001	252/492** (51,3)	bd	4

\*dla całej uwzględnionej populacji pacjentów.

\*\* pacjenci o średnim i ciężkim nasileniu łuszczyca skóry głowy.

Badanie obserwacyjne Mrowietz 2011 wykazało znaczącą poprawę stanu zmian łuszcycowych w ocenie badacza w trakcie 4 tygodniowej obserwacji wyrażającą się is zmianą mierzoną w skali PGA pomiędzy początkiem a końcem badania. Jednocześnie wykazano wyższą praktyczną skuteczność terapii CAL/BMD w populacji pacjentów o objawach o średnim i ciężkim nasileniu. Stosowania terapii złożonej skutkowało 82% redukcją nasilenia zmian chorobowych mierzonych w skali PGA. Jakość życia pacjentów z łuszcza owłosionej skóry głowy ocenianą wg kwestionariusza SLQI uległa is poprawie, średnio o ok. 69,5% w stosunku do wartości wejściowych. Natomiast w grupie pacjentów o początkowym nasileniu łuszczyca określanym, jako średni i ciężki wystąpiła zaobserwowano 51% wyniku kwestionariusza SLQI.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa terapii CAL/BMD włączono 8 badań RCT u uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.

Zweryfikowane informacje z AKL wnioskodawcy dotyczące bezpośredniego porównania bezpieczeństwa CAL/BMD z wybranymi komparatorami przedstawiono w tabeli poniżej. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR dla wyników dychotomicznych) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT/NNH). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Leczenie owłosionej skóry głowy

Wybrane zdarzenia niepożądane w przypadku, których wykazano istotność statystyczną w grupie CAL/BMD względem PLA w obejmują: rezygnację z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świąd reakcje w obrębie zmian chorobowych.

Należy zwrócić uwagę, iż analiza wyników bezpieczeństwa dla populacji ITT, nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między terapią CAL/BMD a BMD w zakresie wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w badaniach.

U pacjentów leczonych CAL/BMD w porównaniu do analogów wit. D<sub>3</sub> istotnie statystycznie częściej występowały działania niepożądane, a także częściej dochodziło do rezygnacji z badania w wyniku działań niepożądanych. Ponadto, stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia świądu (także w ocenie długoterminowej) i uczucia pieczenia oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD na owłosioną skórę głowy w porównaniu do PLA– okres obserwacji 8 tygodni.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
		CAL/BMD	PLA		
Działania niepożądane łącznie	<i>Jemec 2008</i>	183/530 (34,5)	54/135 (40,0)	0,88 (0,23; 3,44) p = 0,23	nd
	<i>Tyring 2010</i>	9/128 (7,0)	3/38 (7,9)		
Świąd	<i>Jemec 2008</i>	15/530 (2,8)	9/135 (6,7)	<b>0,41 (0,17; 0,95)</b> <b>p = 0,04</b>	nd
Zaburzenia smaku	<i>Tyring 2010</i>	0/128 (0,0)	1/38 (2,6)	0,10 (0,00; 2,42) p = 0,16 Peto OR = 0,01 (0,00; 1,35) p=0,07	nd
Ból głowy	<i>Tyring 2010</i>	1/128 (0,8)	1/38 (2,6)	0,30 (0,02; 4,63) p = 0,39	nd
Parestezja	<i>Tyring 2010</i>	2/128 (1,6)	1/38 (2,6)	0,59 (0,06; 1,06) p = 0,05	nd
Łysienie plackowate	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	2/135 (1,5)	0,05(0,00; 4,10) p = 0,27 <b>Peto OR = 0,05</b> <b>(0,00; 0,95)</b> <b>p=0,05</b>	nd
Uczucie pieczenia	<i>Jemec 2008</i>	2/530 (0,4)	0/135 (0,0)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87 Peto OR = 3,51 (0,1; 110,46) p=0,48	nd
Uczucie pieczenia skóry	<i>Jemec 2008</i>	1/530 (0,2)	0/135 (0,0)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87 Peto OR = 3,51 (0,03; 458,23) p=0,61	nd
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycza	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	1/135 (0,7)	0,09 (0,00; 2,08) p = 0,13 <b>Peto OR = 0,01</b> <b>(0,00; 0,95)</b> <b>p=0,05</b>	nd
Podrażnienia skóry	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	3/135 (0,4)	<b>0,09 (0,02; 0,56)</b> <b>p = 0,01</b> <b>Peto OR = 0,03</b> <b>(0,00; 0,25)</b> <b>p=0,001</b>	nd
	<i>Tyring 2010</i>	1/128 (0,8)	1/38 (2,6)		
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	<i>Jemec 2008</i>	25/530 (4,7)	18/135 (13,3)	<b>0,35 (0,20; 0,63)</b> <b>p = 0,0004</b>	12 (7; 34)
Rezygnacja z powodu działań	<i>Jemec 2008</i>	8/541 (1,5)	7/136 (5,1)	<b>0,29 (0,11; 0,78)</b> <b>p = 0,01</b>	nd

niepożądanych					
---------------	--	--	--	--	--

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD na owłosioną skórę głowy w porównaniu do terapii BMD— okres obserwacji 8 tygodni.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
		CAL/BMD	BMD		
Działania niepożądane łącznie	<i>Jemec 2008</i>	183/530 (34,5)	191/548 (34,9)	0,97 (0,87; 1,07) p = 0,54	nd
	<i>Buckley 2008</i>	38/107 (35,5)	39/110 (35,5)		
	<i>van der Kerhof 2009</i>	218/563 (38,7)	228/556 (41,0)		
Infekcje	<i>Buckley 2008</i>	16/107 (15)	17/110 (15,5)	0,97 (0,52; 1,81) p = 0,92	nd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Buckley 2008</i>	14/107 (13,1)	17/110 (15,5)	0,85 (0,44; 1,63) p = 0,62	nd
Świąd	<i>Jemec 2008</i>	15/530 (2,8)	10/548 (1,8)	1,52 (0,87; 2,67) p = 0,14	nd
	<i>Buckley 2008</i>	3/107 (2,8)	3/110 (2,7)		
	<i>van der Kerhof 2009</i>	12/563 (2,1)	7/556 (1,3)		
Łysienie plackowate	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	3/548 (0,5)	0,46 (0,10; 2,05) p = 0,31 Peto OR = 0,43 (0,10; 1,88) p=0,26	nd
	<i>van der Kerhof 2009</i>	2/563 (0,4)	2/556 (0,4)		
Uczucie pieczenia	<i>Jemec 2008</i>	2/530 (0,4)	2/548 (0,4)	0,46 (0,10; 2,04) p = 0,31 Peto OR = 0,43 (0,10; 1,89) p=0,26	nd
	<i>van der Kerhof 2009</i>	0/563 (0,0)	3/553 (0,5)		
Uczucie pieczenia skóry	<i>Jemec 2008</i>	1/563 (0,2)	2/548 (0,2)	0,52 (0,05; 6,68) p=0,59	nd
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczyca	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	0/548 (0,0)	nd	nd
Podrażnienia skóry	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	0/548 (0,0)	1,48 (0,25; 8,83) p = 0,67 Peto OR = 1,48 (0,25; 8,54) p=0,66	nd
	<i>van der Kerhof 2009</i>	3/563 (0,5)	2/556 (0,4)		
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	<i>Jemec 2008</i>	25/530 (4,7)	29/548 (5,3)	0,99 (0,70; 1,40) p = 0,96	nd
	<i>van der Kerhof 2009</i>	35/563 (6,2)	32/556 (5,8)		
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych	<i>Jemec 2008</i>	8/541 (1,5)	6/556 (1,1)	0,93 (0,42; 2,05) p=0,86	nd
	<i>van der Kerhof 2009</i>	4/568 (0,7)	7/563 (1,2)		

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD na owłosioną skórę głowy w porównaniu do analogów Wit. D<sub>3</sub>.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)	Okres obserwacji (tyg.)
		CAL/BMD	CAL/TAC			
Działania niepożądane łącznie	<i>Jemec 2008</i>	183/530 (34,5)	123/266 (46,2)	<b>0,79 (0,71; 0,90) *</b> <b>p = 0,002</b>	12 (7; 25)	8
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	218/563 (38,7)	130/282 (46,1)			8
	<i>Kragballe 2009</i>	71/206 (34,5)	59/104 (56,7)	<b>0,61 (0,47; 0,78)**</b> <b>p = 0,0001</b>	5 (3; 10)	8
	<i>Luger 2008</i>	72/419 (17,2)	127/431 (29,5)	<b>0,58 (0,45; 0,75) ***</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	9 (6; 15)	52
Świąd	<i>Jemec 2008</i>	15/530 (2,8)	16/266 (6,0)	<b>0,33 (0,21; 0,53)*</b> <b>p &lt; 0,00001</b>	20 (15; 34)	8
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	12/563 (2,1)	25/282 (8,9)			8
	<i>Kragballe 2009</i>	1/206 (0,5)	5/104 (4,8)	<b>0,10 (0,01; 0,85) **</b> <b>p = 0,04</b>	25 (12; brak <sup>1</sup> )	8
	<i>Luger 2008</i>	15/419 (3,6)	43/431 (10,0)	<b>0,36 (0,20; 0,64)</b> <b>p = 0,0004</b>	17 (10; 34)	52
Rumień	<i>Luger 2008</i>	9/419 (2,1)	14/431 (3,2)	0,66 (0,29; 1,51)*** p = 0,33	nd	52
Trądzik różowaty	<i>Luger 2008</i>	3/419 (0,7)	5/431 (1,2)	0,62 (0,15; 2,57)*** p = 0,51	nd	52
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczyca	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	3/266 (1,1)	0,07 (0,00; 1,39)* p = 0,08 <b>Peto OR = 0,05 (0,00; 0,95)</b> <b>p=0,05</b>	nd	8
	<i>Luger 2008</i>	10/419 (2,4)	9/431 (2,1)	1,15 (0,46; 2,85)*** p= 0,77	nd	52
Kontaktowe zapalenie skóry**	<i>Kragballe 2009</i>	0/206 (0,0)	1/104 (1,0)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,28 Peto OR = 0,05 (0,00; 3,22) p=0,16	nd	8
Łysienie plackowate	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	1/266 (0,4)	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,27 Peto OR = 0,05 (0,00; 3,20) p=0,16	nd	8
Uczucie pieczenia	<i>Jemec 2008</i>	2/530 (0,4)	5/266 (1,9)	<b>0,15 (0,04; 0,60)</b> <b>p = 0,008*</b> <b>Peto OR = 0,12 (0,03; 0,45)</b> <b>p=0,002</b>	100 (50; brak)	8
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	0/563 (0,0)	3/282 (1,1)			8
	<i>Luger 2008</i>	4/419 (1,0)	12/431 (1,0)	0,34 (0,11; 1,05)**** p = 0,06	nd	52
	<i>Kragballe 2009</i>	2/206 (1,0)	1/104 (1,0)	1,01 (0,09; 11,27)** p=0,99	nd	8
Uczucie pieczenia skóry	<i>Jemec 2008</i>	1/530 (0,2)	3/266 (1,1)	0,17 (0,02; 1,60)* p = 0,12	nd	8
	<i>Kragballe 2009</i>	0/206 (0,0)	2/104 (1,9)	0,10 (0,00; 2,09)** p = 0,14 Peto OR = 0,05 (0,00; 0,95)	nd	8



				p=0,05		
<b>Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji</b>	<i>Kragballe 2009</i>	1/206 (0,5)	5/104 (4,8)	0,10 (0,00; 2,09)** p = 0,14	nd	8
<b>Uszkodzenia skóry</b>	<i>Kragballe 2009</i>	0/206 (0,0)	1/104 (1,0)	0,17 (0,01; 4,11)** p = 0,28 Peto OR = 0,05 (0,00; 3,22) p=0,16	nd	8
<b>Podrażnienia skóry</b>	<i>Jemec 2008</i>	0/530 (0,0)	4/266 (1,5)	<b>0,17 (0,05; 0,56)*</b> <b>p = 0,004</b> <b>Peto OR = 0,14</b> <b>(0,04; 0,44)</b> <b>p=0,0008</b>	50 (34; brak)	8
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	3/563 (0,5)	6/282 (2,1)			8
	<i>Kragballe 2009</i>	0/206 (0,0)	4/104 (3,8)	0,06 (0,00; 1,04)** p = 0,05 <b>Peto OR = 0,05</b> <b>(0,01; 0,40)</b> <b>P=0,005</b>	nd	8
<b>Reakcje w obrębie zmian chorobowych</b>	<i>Jemec 2008</i>	25/530 (4,7)	35/266(13,2)	<b>0,42 (0,31; 0,59)*</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	15 (10; 25)	8
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	35/563 (6,2)	36/282 (12,8)			8
	<i>Kragballe 2009</i>	7/206 (3,4)	20/104 (19,2)	<b>0,18 (0,08; 0,40)**</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	7 (5; 13)	8
<b>Rezygnacja z powodu działań niepożądanych</b>	<i>Jemec 2008</i>	8/541(1,5)	20/272 (7,4)	<b>0,20 (0,09; 0,45)*</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	17 (12; 34)	8
	<i>Kragballe 2009</i>	2/207(1,0)	9/105 (8,6)	<b>0,11 (0,02; 0,51)**</b> <b>p = 0,005</b>	13 (8; 50)	8
	<i>Luger 2008</i>	9/429 (2,1)	44/440 (10,0)	<b>0,21 (0,10; 0,42)***</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	13 (10; 20)	52

\*dla porównania CAL/BMD stosowanego 1 x dziennie vs CAL 1 x dziennie; \*\* dla porównania CAL/BMD stosowanego 1 x dziennie vs CAL- roztwór 2 x dziennie; \*\*\* CLA/BMD vs CAL w ocenie długoterminowej (52 tygodnie); \*\*\*\* ADR związane z długotrwałym stosowaniem GKS.

### Leczenie skóry gładkiej

Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych nie różniło się znamienne między ocenianą interwencją a komparatorami tj. PLA oraz BMD, analogami wit. D<sub>3</sub>. Zaobserwowano jedynie istotnie statystycznie większą liczbę działań niepożądanych łącznie w porównaniu do PLA i TAC oraz is częściej reakcje w obrębie zmian chorobowych w porównaniu do analogu wit. D<sub>3</sub> – takalcytolu i PLA oraz is uczucia pieczenia w porównaniu do PLA.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w łuszczycy skóry gładkiej w porównaniu do PLA.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
		CAL/BMD	PLA		
<b>Działania niepożądane łącznie</b>	<i>Fleming 2010</i>	16/160 (10,0)	12/40 (30,0)	<b>0,44 (0,28; 0,69)</b> <b>p= 0,0003</b>	12,4 (5,9; 881,6)
	<i>Langley 2011</i>	18/182 (10,1)	17/91 (18,0)		
<b>Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane</b>	<i>Fleming 2010</i>	68/160 (42,5)	22/40 (55,0)	0,92 (0,73; 1,16) p= 0,47	nd
	<i>Langley 2011</i>	72/182 (39,6)	35/91 (38,5)		nd
<b>Świąd</b>	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	7/40 (17,5)	0,15 (0,01; 2,10) p = 0,16	nd
	<i>Langley 2011</i>	6/182 (3,3)	6/91 (6,6)		nd

Rumień	Fleming 2010	1/160 (0,6)	0/40 (0,0)	0,60 (0,08; 4,76) p = 0,63 Peto OR= 0,80 (0,06; 10,01) p=0,86	nd
	Langley 2011	1/182 (0,5)	1/91 (1,1)		nd
Łuszczyca	Fleming 2010	1/160 (0,6)	2/40 (5,0)	0,36 (0,07; 1,81) p = 0,22	nd
	Langley 2011	1/182 (0,5)	0/91 (0,0)		nd
Suchość skóry	Fleming 2010	3/160 (1,9)	1/40 (2,5)	0,75 (0,08; 7,02) p = 0,8	nd
	Langley 2011	0/182 (0,5)	0/91 (0,0)		nd
Łysienie plackowate	Fleming 2010	0/160 (0,0)	0/40 (0,0)	nd	nd
Uczucie pieczenia	Fleming 2010	2/160 (1,3)	1/40 (2,5)	0,25 (0,05; 1,34) p = 0,10 <b>Peto OR= 0,12 (0,02; 0,76)</b> <b>p=0,02</b>	nd
	Langley 2011	0/182 (0,0)	3/91 (3,3)		nd
Uczucie pieczenia skóry	Fleming 2010	0/160 (0,6)	0/40 (0,0)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,14	nd
	Langley 2011	0/182 (0,0)	2/91 (2,2)		
Ból w miejscu aplikacji	Fleming 2010	2/160 (1,3)	0/40 (0,0)	1,27 (0,06; 26,01) p = 0,88 Peto OR= 3,51 (0,11;113,27) p=0,48	nd
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	Fleming 2010	1/160 (0,6)	0/40 (0,0)	0,23 (0,03; 1,64) p = 0,14 Peto OR= 0,15 (0,01; 1,90) p=0,14	nd
	Langley 2011	0/182 (0,0)	2/91 (2,2)		nd
Infekcje	Fleming 2010	1/160 (0,6)	0/40 (0,0)	0,91 (0,14; 6,14) p = 0,92	nd
	Langley 2011	2/182 (1,1)	1/91 (1,1)		nd
Podrażnienia skóry	Langley 2011	6/182 (3,3)	1/91 (1,1)	1,00 (0,09; 10,88) p = 1,00	nd
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Fleming 2010	12/160 (7,5)	10/40 (25,0)	<b>0,45 (0,27; 0,74)</b> <b>p = 0,002</b>	10 (6; 34)
	Langley 2011	16/182 (8,8)	14/91 (15,4)		
przeczos	Langley 2011	0/182 (0,0)	0/91 (0,0)	nd	nd
Egzema	Fleming 2010	0/160 (7,5)	1/40 (2,5)	0,08 (0,00; 2,05) p = 0,13 Peto OR= 0,01 (0,00; 0,90) P=0,05	nd
Pokrzywka	Langley 2011	0/182 (0,0)	1/91(1,1)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,27 Peto OR= 0,05 (0,00; 3,18) p=0,16	nd
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych	Langley 2011	3/182 (1,6)	4/91 (4,4)	0,37 (0,09; 1,63) p = 0,19	nd

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w łuszczycy skóry gładkiej w porównaniu do BMD – okres obserwacji 8 tygodni.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
		CAL/BMD	BMD		
Działania niepożądane łącznie	<i>Fleming 2010</i>	16/160 (10,0)	8/83 (9,0)	1,04 (0,46; 2,32) p=0,93	nd
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane	<i>Fleming 2010</i>	68/160 (42,5)	40/83 (48,2)	0,88 (0,66; 1,17) p=0,83	nd
Świąd	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	2/83 (2,4)	0,26 (0,02; 2,82) p = 0,27	nd
Rumień	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	0/83 (0,0)	1,57 (0,06; 38,01) p = 0,78 Peto OR= 4,57 (0,07; 284,76) p=0,47	nd
Łuszczyca	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	2/83 (2,4)	0,26 (0,02; 2,82) p = 0,27	nd
Suchość skóry	<i>Fleming 2010</i>	3/160 (1,9)	0/83 (0,0)	3,65 (0,19; 69,88) p = 0,39 Peto OR= 4,62 (0,42; 50,78) p=0,21	nd
Łysienie plackowate	<i>Fleming 2010</i>	0/160 (0,0)	1/83 (1,2)	0,17 (0,01; 4,22) p = 0,28 Peto OR= 0,05 (0,00; 3,34) p=0,17	nd
Uczucie pieczenia	<i>Fleming 2010</i>	2/160 (1,3)	0/83 (0,0)	2,61 (0,13; 53,72) p = 0,53	nd
Uczucie pieczenia skóry	<i>Fleming 2010</i>	0/160 (0,0)	0/83 (0,0)	nd	nd
Ból w miejscu aplikacji	<i>Fleming 2010</i>	2/160 (1,3)	1/83 (1,2)	1,04 (0,10; 11,27) p = 0,98	nd
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	0/83 (0,0)	1,57 (0,06; 38,01) p=0,78 Peto OR= 4,57 (0,07; 284,76) p=0,47	nd
Infekcje	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	1/83 (1,2)	0,52 (0,03; 8,19) p = 0,64	nd
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	<i>Fleming 2010</i>	12/160 (7,5)	7/83 (8,4)	0,89 (0,36; 2,17) p = 0,80	nd

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w łuszczycy skóry gładkiej w porównaniu do analogów Wit. D<sub>3</sub> – okres obserwacji 8 tygodni.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
		CAL/BMD	CAL/TAC		
Działania niepożądane łącznie	<i>Fleming 2010</i>	16/160 (10)	15/79 (9)	0,53 (0,27; 1,01) p = 0,05	nd
	<i>Langley 2011</i>	18/182 (10,1)	35/184* (19)	<b>0,52 (0,31; 0,88)</b> <b>p=0,02</b>	11 (6,1; 52,4).
Liczba pacjentów, u	<i>Fleming 2010</i>	68/160 (42,5)	28/79 (35,4)	1,20 (0,85; 1,70)	nd

których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane				p = 0,31	
	<i>Langley 2011</i>	72/182 (39,6)	83/184* (45,1)	0,88 (0,69; 1,12) p = 0,28	nd
Świąd	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	2/79 (2,5)	0,16 (0,02; 1,56) p = 0,12	nd
	<i>Langley 2011</i>	6/182 (3,3)	12/184* (6,5)	0,51 (0,19; 1,32) p = 0,16	nd
Rumień	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	2/79 (2,5)	0,25 (0,02; 2,68) p = 0,25	nd
	<i>Langley 2011</i>	1/182 (0,5)	3/184* (1,6)	0,34 (0,04; 3,21) p = 0,34	nd
Łuszczyca	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	1/79 (1,3)	0,49 (0,03; 7,79) p = 0,62	nd
	<i>Langley 2011</i>	1/182 (0,5)	1/184* (0,5)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,99	nd
Suchość skóry	<i>Fleming 2010</i>	3/160 (1,9)	0/79 (0,0)	3,48 (0,18; 66,52) p = 0,41	nd
	<i>Langley 2011</i>	1/182 (0,5)	0/184* (0,0)	3,03 (0,12; 73,96) p = 0,5	nd
Łysienie plackowate	<i>Fleming 2010</i>	0/160 (0,0)	0/79 (0,0)	nd	nd
Uczucie pieczenia	<i>Fleming 2010</i>	2/160 (1,3)	0/79 (0,0)	2,48 (0,12; 51,14) p=0,56 Peto OR= 4,48 (0,23; 85,84) p=0,32	nd
	<i>Langley 2011</i>	0/182 (0,5)	2/184* (1,1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,56 Peto OR= 0,14 (0,01; 2,18) p=0,16	nd
Uczucie pieczenia skóry	<i>Fleming 2010</i>	0/160 (0,0)	2/79 (2,5)	0,10 (0,00; 2,05) p=0,13 <b>Peto OR= 0,05 (0,00; 0,92) p=0,04</b>	nd
	<i>Langley 2011</i>	0/182 (0,0)	1/184* (0,5)	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,50 Peto OR= 0,14 (0,00; 6,90) p=0,32	nd
Ból w miejscu aplikacji	<i>Fleming 2010</i>	2/160 (1,3)	2/79 (2,5)	0,49 (0,07; 3,44) p = 0,48	nd
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	0/79 (0,0)	1,49 (0,06; 36,18) p = 0,81	nd
	<i>Langley 2011</i>	0/182 (0,0)	2/184* (1,1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30 Peto OR= 0,14 (0,01; 2,18) p=0,16	nd
Infekcje	<i>Fleming 2010</i>	1/160 (0,6)	1/79 (1,3)	0,49 (0,03; 7,79) p = 0,62	nd
	<i>Langley 2011</i>	2/182 (1,1)	0/184* (0,0)	5,05 (0,24; 104,56) p = 0,29 Peto OR= 7,51 (0,47; 120,56) p=0,15	nd

<b>Podrażnienia skóry</b>	<i>Langley 2011</i>	6/182 (3,3)	4/184* (2,2)	1,52 (0,44; 5,28) p = 0,51	nd
<b>Reakcje w obrębie zmian chorobowych</b>	<i>Fleming 2010</i>	12/160 (7,5)	8/79 (10,1)	0,74 (0,32; 1,74) p = 0,49	nd
	<i>Langley 2011</i>	16/182 (8,8)	32/184* (17,4)	<b>0,51 (0,29; 0,89)</b> <b>p = 0,02</b>	12 (7; 50)
<b>przeczos</b>	<i>Langley 2011</i>	0/182 (0,0)	2/184* (1,1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30 Peto OR= 0,14 (0,01; 2,18) p=0,16	nd
<b>Egzema</b>	<i>Fleming 2010</i>	0/160 (7,5)	1/79 (1,3)	0,16 (0,01; 3,81) p = 0,26 Peto OR= 0,05 (0,00; 3,13) p = 0,15	nd
<b>Rezygnacja z powodu działań niepożądanych</b>	<i>Langley 2011</i>	3/182 (1,6)	4/184* (2,2)	0,75 (0,17; 3,32) p = 0,71	nd

\*TAC w postaci maści.

Zgodnie z CHPL produktu leczniczego Daivobet żel, działaniem niepożądanym związanym z terapią CAL/BMD występującym często ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) jest świąd; niebyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ) zaostrenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeprowadzone wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, FDA oraz EMEA wykazało brak komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa preparatu złożonego CAL/BMD.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym, do którego włączono 8 badań RCT, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego CAL/BMD w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz skóry gładkiej (2 badania) w porównaniu do terapii analogami wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol) oraz silnymi sterydami (betametazon) lub braku leczenia (placebo).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań randomizowanych o średniej i wysokiej wiarygodności (od 2 do 5 pkt. w skali Jadad). Osobno oceniono skuteczność dla populacji chorych z owłosioną łuszczycą skóry głowy oraz łuszczycą skóry gładkiej. Efekt kliniczny terapii oceniano poprzez pomiar nasilenia objawów łuszczycy w ocenie badacza (IGA) i pacjenta (PGA), a także na podstawie indeksu TSS oraz PASI 75, odpowiednio dla owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej.

Kliniczna odpowiedź na leczenie (IGA, PGA) preparatem złożonym CAL/BMD owłosionej skóry głowy była is wyższa w porównaniu do CAL i BMD, co znajduje potwierdzenie w redukcji objawów łuszczycy (rumień, naciek, złuszczenie) wyrażonej w skali TSS w badaniach *van der Kerhoff 2009* oraz *Jemec 2009*. W długoterminowej ocenie odpowiedzi na leczenie po 52 tygodniach wykazano, iż terapia CAL/BMD skutkuje is wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CAL, zarówno w ocenie lekarza jak i pacjenta.

Jakość życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu *Ortonne 2009*. Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie stosujących CAL/BMD zauważono istotną statystyczną poprawę stanu zdrowia wg SF-36 w stosunku do wartości wejściowych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W obu grupach CAL/BMD oraz CAL odnotowano istotną statystycznie poprawę w skali Skindex-16 w stosunku do wartości wejściowych. Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia.

W badaniu *Fleming 2010* oraz *Langley 2011* dotyczących leczenia skóry gładkiej w 8 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano is wyższą odpowiedź na leczenie CAL/BMD w porównaniu z analogami wit. D<sub>3</sub> – CAL i TAC zarówno w ocenie badacz jak i pacjenta. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w

odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza między CAL/BMD a BMD (badanie *Fleming 2010*). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między preparatem złożonym a BMD w 75% prawdopodobieństwie redukcji zmian łuszczykowych mierzonych w skali PASI. Osiągnięcie PASI 75 zdiagnozowano u średnio 34% pacjentów leczonych preparatem złożonym oraz u 21% pacjentów stosujących preparaty analogów witaminy D<sub>3</sub> (18% leczonych CAL i 23% leczonych TAC). Terapii złożonej towarzyszyło dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia PASI 75 w porównaniu do CAL.

W ramach AKL uwzględniono dodatkowo badanie obserwacyjne *Mrowietz 2011* dokumentujące skuteczność praktyczną żelu CAL/BMD w ramach którego wykazano, iż terapia złożona redukuje nasilenie zmian łuszczykowych owłosionej skóry głowy w ocenie badacza, także w grupie pacjentów z postaciami od umiarkowanej do bardzo ciężkiej. Redukcji zmian łuszczykowych towarzyszył wzrost jakości życia pacjentów, który w w trakcie 4 tygodniowej terapii uległ poprawie w odniesieniu do wartości podstawowej.

Zgodnie ChPL najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem CAL/BMD obejmują świąd; niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ) zaostrzenie łuszczyki, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa.

Wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wskazują, że w przypadku leczenia owłosionej skóry głowy preparatem złożonym CAL/BMD w porównaniu do analogów wit. D<sub>3</sub> istnieje istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych a także rezygnacji z badania w wyniku działań niepożądanych. Stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia świądu (także w ocenie długoterminowej) i uczucia pieczenia oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych. Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między terapią CAL/BMD a BMD w zakresie wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w badaniach.

W przypadku porównania terapii skojarzonej z brakiem leczenia (placebo) is wzrastało ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych na korzyść CAL/BMD, także podrażnień skóry oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych.

Dla skóry gładkiej ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie różniło się znamienne między ocenianą interwencją a komparatorami tj. PLA, BMD oraz analogami wit. D<sub>3</sub>. Zaobserwowano jedynie istotnie statystycznie większą liczbę działań niepożądanych łącznie w porównaniu do PLA i TAC oraz is częściej reakcje w obrębie zmian chorobowych w porównaniu do analogu wit. D<sub>3</sub> – takalcytolu i PLA oraz is uczucia pieczenia w porównaniu do PLA.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę włączono dwie analizy ekonomiczne (*Affleck 2011* oraz *Holm 2010*).

Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 7 grudnia 2012 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz CRD, a także w wyniku wyszukiwania niesystematycznego. Nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych ponad te odnalezione przez autorów analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę.

Na podstawie wniosków autorów odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, iż Daivobet® żel względem analizowanych w odnalezionych analizach komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest technologią efektywną kosztowo, zarówno w leczeniu owłosionej skóry głowy, jak również w porównaniu do przyjętych w analizach komparatorów, jak również w leczeniu miejscowym łuszczyki o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

Tabela 30. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski			
<b>Holm 2010</b> abstrakt konferencyjny  <b>Kraj:</b> Norwegia  <u>Źródła</u>	<b>Oceniane schematy leczenia:</b> - CAL/BET (żel) - BET (żel), - CAL (żel).	<b>Cel:</b> Ocena kosztów efektywności BET/CAL w postaci żelu w leczeniu łuszczyki skóry głowy w porównaniu z alternatywnymi terapiami dostępnymi w Norwegii <b>Typ analizy:</b> CEA <b>Perspektywa/jednostka</b>	<b>Kluczowe wyniki:</b>			
				<b>CAL/BET</b>	<b>CAL</b>	<b>BET</b>
			<b>koszt terapii</b>	1 497	2 340	1 407
			<b>QALY</b>	0,0111	0,0091	0,0106
		<b>ICER</b>	dominujący	180 000		



<p><u>finansowania:</u> LEO Pharma</p>		<p><b>monetarna:</b> norweski system ochrony zdrowia/korona norewska (NOK) <b>Dyskontowanie:</b> bd <b>Horyzont czasowy:</b> 16 tygodni. <b>Koszty:</b> koszt leków i opieki medycznej.</p>	<p><b>Wniosek autorów analizy:</b> Kalcypotriol i betametazon w preparacie złożonym w postaci żelu stosowana w leczeniu łuszczyca skóry głowy jest kosztowo efektywna w porównaniu do kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w warunkach norweskiego systemu ochrony zdrowia.</p>																			
<p><b>Affleck 2011</b> <b>Kraj:</b> Szkocja <u>Źródła finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p><b>Oceniane schematy leczenia:</b> - CAL/BMD (żel) -CAL, - BMV (walerian betametazon), - CAL + smoła węglowa, -smoła węglowa - CAL i BMV sekwencyjnie .</p>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności kosztowej miejscowej terapii łuszczyca zwykłej do umiarkowanej z użyciem CAL/BMD w porównaniu do standardowych metod leczenia kolejnych liniach leczenia <b>Wyniki :</b> wyrażone w QALY, ICER <b>Typ analizy:</b> Analiza użyteczności kosztów (CUA) <b>Perspektywa/jednostka monetarna:</b> płatnika publicznego/ GBP <b>Próg opłacalności:</b> bd <b>Źródło danych o skuteczności:</b> Papp 2003, Buckley 2008, Jemec 2008, Van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009, Luger 2008, Ortonne 2009, Bergstrom 2003, Van de Kerkhof 2004, Tyring 2010 <b>Źródła danych o użyteczności:</b> Ortonne 2009, Kragballe 2009 <b>Dyskontowanie:</b> bd <b>Uwzględnione koszty:</b> koszty leków, wizyt ambulatoryjnych, wizyt u specjalisty, <b>Horyzont:</b> 1 rok.</p>	<p><b>Kluczowe wyniki leczenia:</b></p> <table border="1" data-bbox="837 481 1428 772"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">CAL/BMD</th> </tr> <tr> <th>I linia</th> <th>II linia</th> <th>III linia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>koszt terapii*</b></td> <td>24 254 17</td> <td>25 267 27</td> <td>24 678 68</td> </tr> <tr> <td><b>QALY</b></td> <td>0,7845</td> <td>0,7844</td> <td>0,7843</td> </tr> <tr> <td><b>ICER</b></td> <td>dominujący</td> <td>dominujący</td> <td>dominujący</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wniosek autorów analizy:</b> Stosowanie preparatu CAL/BMD niezależnie od linii leczenia skutkuje wzrostem wartości QALY oraz oszczędnościami w kosztach terapii w skali roku. Niższe koszty terapii wynikały z wyższej efektywności klinicznej CAL/BMD, która skutkowała redukcją kosztów opieki ambulatoryjnej oraz kosztów leczenia w przypadku niepowodzenia leczenia. *koszt terapii w przeliczeniu na 100 pacjentów.</p>		CAL/BMD			I linia	II linia	III linia	<b>koszt terapii*</b>	24 254 17	25 267 27	24 678 68	<b>QALY</b>	0,7845	0,7844	0,7843	<b>ICER</b>	dominujący	dominujący	dominujący
	CAL/BMD																					
	I linia	II linia	III linia																			
<b>koszt terapii*</b>	24 254 17	25 267 27	24 678 68																			
<b>QALY</b>	0,7845	0,7844	0,7843																			
<b>ICER</b>	dominujący	dominujący	dominujący																			

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy** była ocena opłacalności terapii preparatem Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy, w porównaniu ze steroidami refundowanymi w Polsce.

##### Technika analityczna

W ramach przedstawionej analizy ekonomicznej zostało przygotowane zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadzona analiza użyteczności kosztów. Miarą efektów są lata życia skorygowane o jakość – QALY.

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest Daivobet® (kalcypotriol/betametazon) w żelu w porównaniu z refundowanymi steroidami stosowanymi w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy, tj. hydrokortyzonem i klobetazolem.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej – NFZ oraz pacjenta).

### **Horyzont czasowy**

Koszty i efekty zdrowotne analizowano w rocznym horyzoncie czasowym.

### **Dyskontowanie**

Ze względu na roczny horyzont czasowy nie przeprowadzono dyskontowania.

### **Efekty zdrowotne**

Skuteczność preparatu Daivobet® przyjęto za wyniki badania klinicznego dla populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, w którym porównywano preparat Daivobet® z kalcypotriolem. Badanie to umożliwia wykonanie porównania pośredniego przez kalcypotriol z klobetazolem. Nie odnaleziono badań hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy umożliwiających porównanie leku z klobetazolem lub preparatem Daivobet®. Tym samym uznano, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu.

Na podstawie uzyskanych wyników oszacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie ze sposobem opisanym w publikacji *Bottomley 2011*. Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) określona jako brak objawów lub objawy bardzo łagodne.

### **Użyteczność stanów zdrowia**

Użyteczność stanu zdrowia: przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie przyjęto na podstawie wyników badania (RCT) preparatu Daivobet®. W badaniu *Kragballe 2009* (publikacja *Ortonne 2009*) oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36.

### **Koszty**

Pod uwagę brano tylko bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty nabycia substancji czynnych w kolejnych liniach leczenia oraz koszty związane z wizytą ambulatoryjną w poradni dermatologicznej.

### **Model**

Oszacowania w ramach przedstawionej analizy ekonomicznej zostały przeprowadzone w programie MS Office® Excel z wykorzystaniem modelu Markowa.

Model uwzględnia stosowanie 3 linii leczenia oraz trzy stany zdrowia: odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie i nawrót choroby. Autorzy modelu uwzględnili leczenie biologiczne, ale ze względu na brak refundacji leków biologicznych we wnioskowanym wskazaniu założono, że to leczenie nie będzie stosowane. Odpowiedzią na leczenie steroidami jest uzyskanie odpowiedzi w skali IGA (ang. *Investigator Global Assessment*), natomiast dla terapii systemowej jest spełnienie kryterium uzyskania wyniku w kwestionariuszu PASI  $\geq 75$  (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*).

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami było uwarunkowane skutecznością leczenia. Dane dotyczące skuteczności steroidów pochodziły z randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w procesie wyszukiwania. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

Długość cyklu wynosiła 4 tygodnie. W modelu założono występowanie 12 cykli leczenia.

Model poddano walidacji wewnętrznej, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora). Podjęto próbę walidacji konwergencji, ale nie odnaleziono innych analiz porównujących Daivobet® z klobetazolem lub hydrokortyzonem.

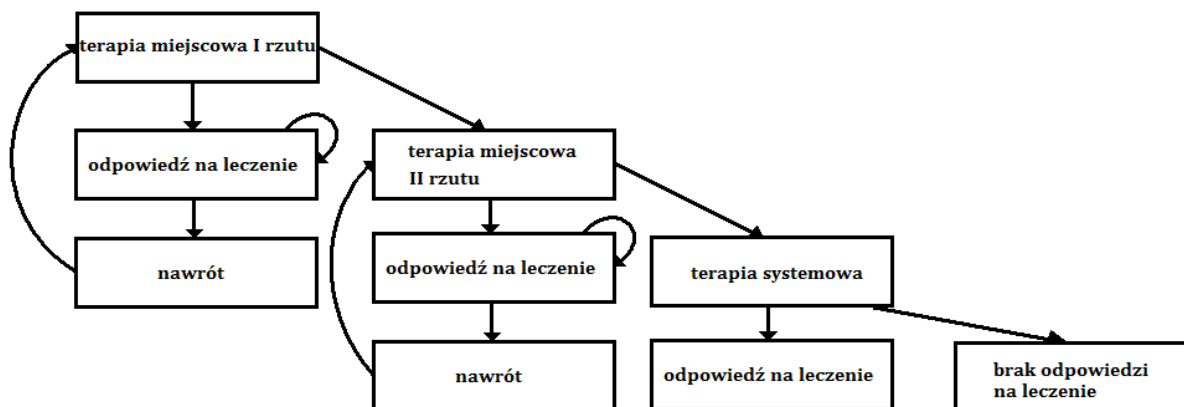
Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, w których oceniono by skuteczność leczenia łuszczyca w sposób umożliwiający porównanie uzyskiwanych wyników z wynikami modelu i przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

W modelu założono, że:

- leczenie łuszczyca owłosionej skóry głowy rozpoczyna się leczeniem miejscowym (leczenie I rzutu), które trwa 2 miesiące;
- steroidem I rzutu będzie hydrokortyzon, natomiast II rzutu klobetazol (sekwencja: słabszy steroid – silniejszy steroid);
- w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w pierwszych 2 miesiącach nastąpi zmiana na leczenie II rzutu (również leczenie miejscowe) trwające 2 miesiące;
- istnieje stałe miesięczne ryzyko nawrotu po skutecznym leczeniu miejscowym dla preparatu Daivobet® i dla steroidów;
- w przypadku nawrotu choroby będzie stosowany lek, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą odpowiedź;
- w przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego (I i II rzut) będzie zastosowane leczenie systemowe (III rzut);
- brak odpowiedzi na terapię III rzutu będzie skutkował brakiem dalszej terapii;
- pacjenci na wejściu do modelu, przy każdym braku skutecznego leczenia oraz przy każdym nawrocie przechodzą ambulatoryjną poradę specjalistyczną u dermatologa,

- rodzaj wcześniejszej terapii nie wpływa na skuteczność kolejnej,
- wartość jakości życia pacjentów zależała od wystąpienia odpowiedzi na leczenie, natomiast nie zależała od zastosowanej terapii.

W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych terapii. Szacowano QALY, koszty oraz współczynnik ICUR.



### Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości miała charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). W ramach analizy wrażliwości zostanie zbadany wpływ zmiany względem parametrów przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Wartości parametrów testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.**

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność preparatu Daivobet®	95%CI dla uzyskanej wartości	<i>Kragballe 2009</i>
Skuteczność steroidu		<i>Reygangne 2005</i>
Prawdopodobieństwo nawrotu po zastosowaniu preparatu Daivobet®	+/- 10%	Założenie autorów raportu
Prawdopodobieństwo nawrotu po zastosowaniu klobetazolu i hydrokortyzonu	- 10%; <i>Klaber 1994</i>	Na podstawie badania <i>Klaber 1994</i> oraz założenia takiego jak dla prawdopodobieństwa nawrotu po zastosowaniu preparatu Daivobet®
Zmiana I linii leczenia z hydrokortyzonu na klobetazol	zmiana leku	Z uwagi na brak danych dotyczących kolejności stosowania steroidów
Zmiana II linii leczenia z klobetazolu na hydrokortyzon	zmiana leku	
Udział leków w terapii systemowej, tj. 100%	0-100%	Z uwagi na brak danych dotyczących struktury udziału leków w terapii systemowej
Cena preparatu Daivobet®	+/- 5%	Założenie autorów raportu
Wartości użyteczności	na podstawie wartości z publikacji	Wartości uzyskane przez innych autorów w populacji chorych z łuszczycą
Zużycie preparatu Daivobet®	na podstawie badań	Min. <i>Mrowietz 2011</i> Max. <i>Kerkhof 2009</i>
Zużycie steroidów	+/- 10%	Założenie, odchylenie 10% było zbliżone do

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie zakresu zmienności
		występującego dla preparatu Daivobet®

Dodatkowo zamieszczono wyniki dla analizy:

- z wartościami użyteczności z publikacji *Bottomley 2007* i *Shikier 2006*,
- z prawdopodobieństwem nawrotu łuszczyca po leczeniu steroidem zgodnie z publikacją *Klüber 1994*.

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło		
Skuteczność leczenia dla interwencji vs komparatora – RR (95% CI) – wyniki porównania pośredniego	1,757 (0,969; 3,186) – wynik nieistotny statystycznie	<i>Kragballe 2009</i> , <i>Reygagne 2005</i>		
Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa	Odpowiedź na leczenie	interwencja	0,551	<i>Bottomley 2011</i>
		klobetazol/hydrokortyzon**	0,314	
		metotreksat	0,416	<i>Heydendael 2003</i> <i>Flystrom 2008</i>
		cyklosporyna	0,660	
	Nawrót łuszczyca	interwencja	0,2705	<i>Kragballe 2009</i>
		Komparator (klobetazol/hydrokortyzon)	0,4595	<i>Poulin 2010</i>
Użyteczność stanów zdrowia	Przed rozpoczęciem terapii	0,767	<i>Kragballe 2009</i>	
	Odpowiedź na leczenie	0,0292		
	Brak odpowiedzi na leczenie	0,0111		
Miesięczny koszt leczenia (perspektywa NFZ)	Ambulatoryjna porada specjalistyczna	29,54 zł	NFZ	
	Daivobet	173,88 zł	zużycie leków - Średnia z badań <i>Kragballe 2009</i> , <i>Kerkhof 2009</i> , <i>Jemec 2008</i> / ceny - NFZ	
	Steroid I linia	6,69	zużycie leków – <i>Kragballe 2009</i> / ceny - NFZ	
	Steroid II linia	13,75		

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Ograniczona charakterystyka interwencji ocenianych. Nie przedstawiono danych z ChPL tj. zalecane dawkowanie, zarejestrowane wskazania i inne.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W niniejszej analizie nie przeprowadzono oceny leczenia miejscowego u pacjentów z rozpoznaniem łuszczyca plackowata (umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy) o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę nie przeprowadzono porównania efektów zdrowotnych Daivobetu oraz komparatorów przyjętych w przedstawionej analizie ekonomicznej.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Brak uzasadnienia przyjęcia rocznego horyzontu czasowego. Należy zwrócić uwagę, iż w 12 miesiącu analizy 12% pacjentów kontynuuje terapię z udziałem preparatu Daivobet.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Pominięto takie kategorie kosztów jak koszty terapii PUVA/PUVB oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Nie przedstawiono uzasadnienia dlaczego pominięto ww. kategorie kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Inne uwagi w tekście poniżej.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### Inne uwagi:

- Oszacowania miesięcznego kosztu terapii przeprowadzono na podstawie zużycia preparatu (w gramach). Należało by uwzględnić przede wszystkim zużycie butelek preparatu tj. również koszty zakupu niewykorzystanej dawki leku,
- Średnie zużycie Daivobetu w badaniach klinicznych przeprowadzono na podstawie danych z badania *Kragballe 2009, Kerkhof 2009, Jemec 2009* z pominięciem innych badań włączonych do analizy klinicznej tj. *Buckley 2008, Luger 2008, Tying 2010*. Nie uzasadniono takiego wyboru danych o zużyciu ocenianego preparatu.
- Efekty zdrowotne oceniano na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego. Przede wszystkim nie została przedstawiona metodyka porównania pośredniego oraz ograniczenia takiej oceny wynikające np. z różnic metodyki badań oraz charakterystyki populacji ocenianych w badaniach. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wyniki dla różnych punktów końcowych co znacząco obniża wiarygodność oceny.
- Należy podkreślić, iż przeprowadzony przez autorów analizy ekonomicznej przegląd przeprowadzony na potrzebę porównania pośredniego nie spełnia kryteriów systematyczności. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników wyselekcjonowanych badań.
- W analizie ekonomicznej pada stwierdzenie, iż w dane dotyczące skuteczności steroidów pochodziły z randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w procesie systematycznego wyszukiwania. Należy podkreślić, iż przeprowadzony przez autorów analizy ekonomicznej przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności. Odnalezione badania eliminowano z przeglądu na podstawie kryteriów (tab. 39, str. 59), które nie były uprzednio zdefiniowane przed przystąpieniem do etapu selekcji. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników wyselekcjonowanych badań.



6. Przegląd badań dotyczących skuteczności terapii systemowej (w modelu III linia leczenia) przeprowadzono przy uwzględnieniu kryterium selekcji „pacjenci z łuszczycą zwyczajną o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego”, podczas gdy przedmiotem niniejszej oceny są pacjenci z łuszczycą zwyczajną o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Ponadto, wydaje się również nieuprawnione przyjęcie uogólnionego założenia, że skuteczność leczenia łuszczycy skóry będzie odpowiadała skuteczności leczenia pacjentów z łuszczycą owłosionej głowy.
7. W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę nie przedstawiono sposobu oszacowania średniego zużycia steroidów klobetazol oraz hydrokortyzonu. Przedstawiono jedynie publikację *Kragballe 2009* jako źródło danych o zużyciu kalcypotriolu. Brak uzasadnienia wyboru średniego zużycia na wzór kalcypotriolu, dla substancji czynnych klobetazol oraz hydrokortyzon ocenianych w innym badaniu, niż wspomniany wzorzec.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczeniem badania jest brak badań hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, które umożliwiłyby porównanie leku z klobetazolem lub preparatem Daivobet®. Uznano, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu (co samo w sobie jest założeniem konserwatywnym).

Skuteczność klobetazolu w płynie została uzyskana poprzez wykonanie porównania pośredniego klobetazolu w formie szamponu z preparatem Daivobet® żel przez kalcypotriol w płynie. Niepewność uzyskanego wyniku wiąże się nie tylko z brakiem dowodów bezpośrednich, ale również z różnicą podłoża preparatu klobetazolu. Autorzy przeglądu systematycznego dotyczącego nowych postaci klobetazolu wskazują na brak danych wskazujących na zależność skuteczności leczenia od podłoża (*Feldman 2009*).

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

- zidentyfikowano rozbieżności wyników analizy progowej przedstawionej w dokumencie analizy ekonomicznej (tab. 17 str. 28) oraz wyników oszacowań ceny zbytu netto dla wartości progowej ICUR przedstawionych, w dołączonym do raportu HTA, arkuszu kalkulacyjnym Excel (zakładka „obliczenia”). Podstawienie wartości użytkownika do wyliczenia ceny progowej przy innych założeniach wyjściowych jest niemożliwa. Ograniczenie to stanowi niespełnienie wymogu § 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).
- w modelu odnaleziono nieprawidłowo umieszczone dane wartości minimalnych i maksymalnych zużycia klobetazolu i hydrokortyzonu (arkusz Resources komórki I12:L14).
- W modelu obliczeniowym (plik Excel) nie jest możliwa weryfikacja formuł obliczeniowych zastosowanych w przeprowadzonej analizie wrażliwości, jak również powtórzenie kalkulacji wyników zarówno względem wariantu analizy z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Średni efekt zdrowotny wyrażony w QALY w odniesieniu do Daivobetu® wyniósł 0,787 natomiast w przypadku steroidu wyniósł 0,784, w związku z czym różnica efektów pomiędzy analizowanymi interwencjami wyniosła 0,003.

**Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania preparatu Daivobet® ze steroidami w rocznym horyzoncie czasowym**

Efekty zdrowotne	Daivobet® żel	Steroid	Różnica
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,787	0,784	0,003

Poniżej zestawiono oszacowania kosztów w horyzoncie 1 roku z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).



Tabela 35. Zestawienie kosztów dla preparatu Daivobet® ze steroidami w rocznym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Daivobet® żel	Steroid	różnica
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Porada dermatologiczna	178,44	255,47	-77,03
Koszt nabycia substancji czynnej	886,34	745,62	140,72
<b>Łącznie</b>	<b>1 064,79</b>	<b>1 001,10</b>	<b>63,69</b>
<b>Perspektywa wspólna: NFZ i świadczeniobiorcy</b>			
Porada dermatologiczna	178,44	255,47	-77,04
Koszt nabycia substancji czynnej	1 230,09	982,07	248,01
<b>Łącznie</b>	<b>1 408,54</b>	<b>1 237,55</b>	<b>170,99</b>

Na podstawie wyników otrzymanych w ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę terapia z udziałem preparatu Daivobet® w leczeniu miejscowym łuszczyca owłosionej skóry, z perspektywy płatnika publicznego wyniesie 22 088 zł/QALY natomiast z perspektywy wspólnej wyniesie 59 300 zł/QALY.

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	vs steroid
Różnica wyników zdrowotnych	<b>QALYG: 0,003</b>
<b>Perspektywa NFZ</b>	
Różnica kosztów [zł]	63,69
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>22 088,02</b>
<b>Perspektywa wspólna: NFZ i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	170,99
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>59 300,68</b>

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z perspektywy NFZ i progu opłacalności wynoszącym 99 543zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Daivobet® żel wynosi **115,08 zł za opakowanie 30 g oraz 230,16 zł za opakowanie 60 g.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i progu opłacalności wynoszącym 99 543zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Daivobet® żel wynosi **92,57 zł za opakowanie 30 g oraz 185,13 zł za opakowanie 60 g.**

Tabela 37. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Daivobet przy progu 99 543 zł –scenariusz podstawowy.

Perspektywa	Opakowanie	progowa CZN
<b>Perspektywa NFZ</b>	<b>30 g</b>	115,08 zł
	<b>60 g</b>	230,16 zł
<b>Perspektywa wspólna (NFZ i świadczeniobiorcy)</b>	<b>30 g</b>	92,57 zł
	<b>60 g</b>	185,13 zł

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W dokumencie analizy ekonomicznej nie przedstawiono założeń perspektywy analizy dla przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (wyniki w postaci wykresu) dla takich parametrów jak: skuteczność preparatu Daivobet oraz steroid, prawdopodobieństwo nawrotu, Daivobet oraz steroid, użyteczność bazowa, użyteczność dla odpowiedzi na leczenie, użyteczność dla braku odpowiedzi na leczenie, klobetazol jako I linia leczenia, hydrokortyzon jako II linia leczenia, zmiana leku w terapii systemowej, zmiana ceny preparatu Daivobet, zmiana zużycia preparatu Daivobet oraz steroid.

Na podstawie informacji w modelu obliczeniowym można przypuszczać, iż wyniki wygenerowane w zakładce „Sensitivity\_analysis” odnoszą się do jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy NFZ. Ponadto, należy podkreślić, iż w modelu obliczeniowym (plik Excel) nie jest możliwe wygenerowanie wyników analizy wrażliwości dla wariantu analizy z perspektywy wspólnej.

W wyniku nadesłanych przez wnioskodawcę uzupełnień analiz HTA dla Daivobet® żel względem minimalnych wymagań przekazano wyniki analizy wrażliwości zarówno dla perspektywy wspólnej jak i perspektywy NFZ – przedstawione w tabeli poniżej.

Niemniej jednak nie został przekazany model obliczeniowy w którym byłoby możliwe wygenerowanie wyników analizy wrażliwości dla obydwu wariantów analizy z perspektywy wspólnej, jak i NFZ, jak również weryfikacja formuł obliczeniowych, które posłużyły do otrzymania poniższych wyników jest niemożliwa – w modelu w arkuszu „Sensitivity\_analysis” komórki z wynikami analizy wrażliwości zawierają „sztywne wartości” bez możliwości podglądu formuł obliczeniowych.

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwość.

Perspektywa		NFZ *		NFZ + pacjent **	
Testowany parametr		ICUR (zł/QALY)	Względna zmiana %	ICUR (zł/QALY)	Względna zmiana %
Zmiana leku w terapii systemowej	na cyklosporynę	-151 914,40	-687,77	-149 526,91	-252,15
	na metotreksat	<b>142 632,47</b>	645,75	<b>201 881,05</b>	340,44
Skuteczność steroidu	+10%	<b>111 852,72</b>	506,40	<b>170 114,89</b>	286,87
	-10%	-44 547,25	-201,68	-21 140,03	-35,65
Skuteczność Daivobet® żel	+10%	-4 129,58	-18,70	23 388,87	39,44
	-10%	63 282,26	286,50	<b>114 916,28</b>	193,79
Prawdopodobieństwo nawrotu dla Daivobet® żel	+10%	bd	bd	bd	bd
	- 10%	bd	bd	bd	bd
Prawdopodobieństwo nawrotu dla steroidów	Klüber 1994	-17 397,19	-78,76	2 576,11	4,34
	- 10%	34 490,75	156,15	77 711,25	131,05
Zmiana zużycia Daivobet® żel	Kerkhof 2009	42 653,39	193,11	89 342,58	150,66
	Mrowietz 2011	6 358,57	28,79	36 323,08	61,25
Zmiana ceny preparatu Daivobet® żel	+5%	31 487,07	142,55	73 000,43	123,10
	- 5%	12 715,55	57,57	45 561,04	76,83
Klobetazol również jako I linia leczenia		15 203,80	68,83	47 472,25	80,05
Hydrokortyzon również jako II linia leczenia		24 671,31	111,70	63 711,86	107,44
Użyteczność dla braku odpowiedzi na leczenie preparatem Daivobet® żel (Bottomley 2007)		28 940,35	131,02	77 671,30	130,98
Zmiana zużycia steroidy (zmniejszenie zużycia - 10%)		30 146,52	136,48	81 187,41	136,91
Użyteczność stanów zdrowia	Bottomley 2007	31 874,20	144,31	85 574,06	144,31
	Shikar 2006	1 805,20	8,17	4 844,87	8,17
Prawdopodobieństwo nawrotu		-17 397,19	-78,76	-78,76	4,34

Klüber 1994

\* - wynika analizy podstawowej z perspektywy NFZ ICUR = 22 088 zł/QALY; \*\* - wynika analizy podstawowej z perspektywy wspólnej ICUR = 59 300 zł/QALY.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość ICUR ma zmiana struktury udziałów leków: acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu w terapii systemowej pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy, jak również skuteczność steroidu i preparatu Daivobet® żel. Dla obydwu testowanych parametrów wariantu maksymalnego wartości ICUR przekroczyły obecnie obowiązujący próg opłacalności ICUR.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą w listopadzie 2012 r. wartości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z 99 543 zł na 105 801 zł<sup>1</sup> w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeprowadzono oszacowania własne Agencji ceny progowej zbytu netto dla ocenianej technologii lekowej przy uwzględnieniu aktualnie obowiązującego progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z perspektywy NFZ i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Daivobet® żel wynosi [REDACTED] za opakowanie 30 g oraz [REDACTED] za opakowanie 60 g.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Daivobet® żel wynosi [REDACTED] za opakowanie 30 g oraz [REDACTED] za opakowanie 60 g.

Tabela 39. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Daivobet przy progu 105 801 zł – scenariusz podstawowy.

Perspektywa	Opakowanie	progowa CZN
Perspektywa NFZ	30 g	[REDACTED]
	60 g	[REDACTED]
Perspektywa wspólna (NFZ i świadczeniobiorcy)	30 g	[REDACTED]
	60 g	[REDACTED]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z rozpoznaniem w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz leczeniu miejscowym łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

Wnioskodawca do dokumentacji wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet® żel przedstawił analizę ekonomiczną oceniającą ww. produkt leczniczy stosowany w jednym z dwóch wnioskowanych wskazań. **W raz z wnioskiem nie przedstawiono analizy ekonomicznej oceniającej zastosowanie preparatu Daivobet® żel we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu miejscowym łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.** Pomimo przekazania informacji do podmiotu wnioskującego o niezgodnościach przedłożonych analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388) dokumentacja HTA nie została uzupełniona o analizę ekonomiczną w ww. wskazaniu.

<sup>1</sup> <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677>

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii preparatem Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy, w porównaniu ze steroidami refundowanymi w Polsce (klobetazol/hydrokortyzon).

Przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Ocenianą interwencją był Daivobet® (kalcypotriol/betametazon) w żelu w porównaniu z refundowanymi steroidami stosowanymi w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy, tj. hydrokortyzonem i klobetazolem. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy połączonej (NFZ oraz pacjenta) w rocznym horyzoncie czasowym. Pod uwagę brano tylko bezpośrednio koszty medyczne tj. koszty porady dermatologicznej oraz koszty zakupu substancji czynnych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o zaproponowane ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Daivobet® żel, na poziomie: ██████ dla opakowania 30 g mg oraz ██████ dla opakowania 30 g.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy, stwierdzono, iż Daivobet® żel jest bardziej skuteczną i droższą opcją terapeutyczną w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy względem przyjętych w analizie ekonomicznej refundowanych komparatorów klobetazol/hydrokortyzon. Różnica wyników zdrowotnych dla ww. terapii wyniosła 0,003 QALY.

Z perspektywy płatnika publicznego, ICUR oszacowano na poziomie ██████ zł/QALY. Z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta wartość współczynnika ICUR kształtowały się na poziomie, odpowiednio: ██████ zł/QALY.

Należy jednak mieć na uwadze, iż ze względu na stwierdzone wątpliwości wynikające ze zidentyfikowanych ograniczeń, wyniki analizy ekonomicznej są obarczone dużym stopniem niepewności.

Analiza jednokierunkowa wykazała, iż największy wpływ na wyniki ICUR ma zmiana struktury udziałów leków: acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu w terapii systemowej pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy, jak również skuteczność steroidu i preparatu Daivobet® żel.

Analiza progowa, dla proggu opłacalności obowiązującego od 12 listopada 2012 r., w wysokości 105 801 zł, wykazała, iż Daivobet® żel pozostaje opłacalna z perspektywy płatnika publicznego przy cenach: ██████ za opakowanie 30 mg oraz ██████ za opakowanie 60 mg. Z perspektywy wspólnej, ceny progowe wyniosły, odpowiednio: ██████

Wnioskując na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy, należy przede wszystkim wziąć pod uwagę, iż oparto ją na wynikach porównania pośredniego odznaczającego niskim poziomem wiarygodności. Przede wszystkim za miarę efektu zdrowotnego przyjęto wyniki dla preparatu Daivobet® żel i steroidów dla różnych punktów końcowych. Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia badań, które posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego, nie spełnił kryterium systematyczności. Analitycy Agencji stwierdzili ponadto inne ograniczenia, poddając w wątpliwość niektóre założenia analizy (m.in. brak uzasadnienia w doborze źródła danych o zużyciu steroidów).

Na podstawie wniosków autorów odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, iż Daivobet® żel względem analizowanych w odnalezionych analizach komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest technologią efektywną kosztowo, zarówno w leczeniu owłosionej skóry głowy, jak również w porównaniu do przyjętych w analizach komparatorów, jak również w leczeniu miejscowym łuszczyca o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) skutków refundacji preparatów Daivobet żel (30 i 60 g) oraz ustalenie wydatków świadczeniobiorców, które wynikałyby ze współpłacenia za produkt. Wprowadzenia refundacji przedmiotowych produktów leczniczych miałyby się odbywać w ramach nowej grupy limitowej. Założono, że poziom odpłatności dla pacjenta za przedmiotowy produkt będzie wynosił 30% do wysokości limitu finansowania. Podstawę limitu będzie stanowił preparat w opakowaniu 60g.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizie wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą plackowatą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowioną na skórze gładkiej.

Wielkość populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych epidemiologicznych przyjmując, że częstość występowania łuszczycy w Polsce nie odbiega od średniej wartości w Europie, która wynosi ok. 760 tys. osób. Większość przypadków łuszczycy (80%) stanowi łuszczyca zwyczajna, co odpowiada liczbie ok. 600 tys. chorych. Wg opinii ekspertów, w ok. 25-30% przypadków łuszczyca występuje w postaci ciężkiej i umiarkowanej. Zgodnie z europejskim konsensusem, łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej należy leczyć ogólnoustrojowo. Na tej podstawie oszacowany odsetek pacjentów z łuszczycą łagodną, poddającą się leczeniu miejscowemu, wynosi ok. 70-75%, co odpowiada liczbie ok. 420 – 450 tys. chorych. Ze względu na brak danych odnośnie odsetka przypadków łuszczycy umiarkowanej poddającej się leczeniu miejscowemu, przyjęto, że powyżej oszacowana populacja pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej odpowiada populacji wskazanej we wniosku. Szacuje się, że łuszczyca skóry głowy występuje u 80% chorych z łuszczycą zwyczajną, co w warunkach polskich odpowiada liczbie ok. 350 tys. pacjentów. Zmianom łuszczycom na skórze głowy najczęściej towarzyszą zmiany na skórze nieowłosionej (nie istnieją oddzielna jednostka chorobowa - łuszczyca skóry owłosionej).

Wielkość potrzeby klinicznej – liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia miejscowego za pomocą preparatu leczniczego Daivobet żel wnioskodawca uzupełnił o oszacowania na podstawie projekcji danych sprzedażowych na rok 2014 przy założeniu, iż minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją ocenianej technologii medycznej. Populacja pacjentów wymagających użycia ocenianej interwencji powinna wynosić nie więcej niż 197 096 osób rocznie.

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z decyzji o finansowaniu oszacowano poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy:

- istniejącego, który zakłada brak finansowania ze środków publicznych;
- nowego, w którym założono wprowadzenie refundacji preparatu Daivobet® w ramach wykazu leków refundowanych za odpłatnością pacjenta w wysokości 30% ceny leku. Z uwagi na unikatowość preparatu Daivobet żel łączącego substancje z różnych grup terapeutycznych, zaproponowano stworzenie odrębnej grupy limitowej.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono w 3 wariantach (podstawowy, minimalny i maksymalny) z względem perspektywy:

- płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ),
- pacjenta.

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w perspektywie dwóch kolejnych lat od wprowadzenia refundacji (rok 2013 – 2014).

#### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty związane z zakupem ocenianych produktów leczniczych oraz innych leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy.

W skład analizowanej grupy leków wchodziły preparaty w postaci maści, kremu, żelu, szamponu oraz roztworu stosowanego na skórę, dla których nie ma zdefiniowanej dawki dobowej (DDD).

#### Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym wykorzystano dane sprzedażowe (IMS Health) uzupełnione o zestawienia kosztowe NFZ. Dane IMS dla preparatu Daivobet dotyczą okresu 2006 –2012, natomiast dla kalcypotriolu –



okresu: 2008-2012. Dane dla kortykosteroidów o silnym i bardzo silnym działaniu miejscowym pochodzą z dwóch źródeł: dane IMS za okres 2006-2010 oraz dane NFZ dotyczące sprzedaży refundowanych preparatów steroidowych za okres 2011 – 2012 (styczeń-maj). W obu przypadkach sprzedaż dotyczyła różnych wskazań, bez wyszczególnienia sprzedaży w łuszczycy. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące steroidów w okresie 2008-2010 skorygowaną o sprzedaż tylko w łuszczycy.

W przypadku leków, które od 2012 r. przestały być refundowane oraz leków, które w 2011 r. nie znajdowały się na wykazie leków refundowanych założono, że ich udziały przejmą produkty obecnie znajdujące się na wykazie leków refundowanych.

Na podstawie danych IMS oraz Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano, że w roku 2012 zostanie sprzedanych łącznie ok. 2,2 mln opakowań leków stosowanych w terapii przeciwłuszczycowej (kalcypotriol, kalcypotriol/betametazon oraz refundowane steroidy miejscowe o silnym/bardzo silnym działaniu). Najwyższa sprzedaż na rynku zostanie odnotowana w grupie preparatów zawierających klobetazol (74%), przy czym sprzedaż dotyczyła również innych, niż łuszczyca wskazań. Po uwzględnieniu korekty sprzedaży steroidów w łuszczycy, klobetazol będzie stanowił ok. 81% rynku. Koszty ponoszone przez płatnika publicznego związane z refundacją leków stosowanych w łuszczycy wyniosą ok. 9 mln zł, koszty pacjentów osiągną 26 mln zł, po uwzględnieniu korekty sprzedaży w łuszczycy wydatki wyniosą odpowiednio: 1,4 mln zł i 12 mln zł.

W przypadku scenariusza nowego konserwatywnie założono, iż refundacja żelu Daivobet nie wpłynie na sprzedaż leków z innych grup stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy, w tym silnych kortykosteroidów oraz, że sprzedaż nierefundowanych preparatów betametazonu i kalcypotriolu spadnie do zera (prawdopodobne jest, że z chwilą wprowadzenia refundacji preparatu Daivobet żel przejmie on całkowite zapotrzebowanie na preparaty łączone).

Docelowe zapotrzebowanie na preparat Daivobet żel w Polsce określono na podstawie danych o sprzedaży preparatów złożonych kalcypotriol/betametazon z państw, w których dostępne są zarówno maść, jak i żel, jako suma zapotrzebowania na maść (Daivobet maść) i żel (Xamiol, Daivobet żel). powyższe zapotrzebowanie odniesiono do wielkości populacji Polski (38,216 mln mieszkańców; dane GUS). Ze względu na brak refundacji żelu w państwach Europy Centralnej i Wschodniej, posłużono się danymi z państw o zbliżonej epidemiologii występowania łuszczycy, w którym wszystkie trzy preparaty są refundowane. Warunek ten spełniały Niemcy.

Natomiast dynamikę osiągnięcia poziomu docelowego zapotrzebowania na preparat Daivobet żel oszacowano w oparciu o 5-letnie dane z państwa Europy Środkowo-Wschodniej, w którym wprowadzono refundację preparatu zawierającego połączenie betametazonu i kalcypotriolu (Daivobet maść) – Rumunii. Założono, że dynamika osiągnięcia poziomu docelowego będzie tożsama z obserwowaną w Rumunii w latach 2006 – 2008, (tj. że w pierwszym i drugim roku po wprowadzeniu refundacji), a w kolejnych latach nastąpi 78% oraz 22% wzrost sprzedaży w stosunku do poziomu docelowego.

W scenariuszach skrajnych realizowano następujące założenia:

- Sc. minimalny zakłada, że Daivobet żel zastąpi tylko 80% zapotrzebowania na maść (tj. 20% pacjentów leczących się przy pomocy maści nie będzie skłonna do przejścia na inną formę leku, w tym przypadku - żel).
- Sc. maksymalny zakłada, że poziom docelowy zapotrzebowania na preparat Daivobet żel będzie wyższy o 16,7% od zakładanego w scenariuszu podstawowym i wyniesie 240 747 g/mln mieszkańców (docelowo zaokrąglono do 240 700 g/mln mieszkańców; przy braku zmiany założenia o upływie czasu do momentu osiągnięcia poziomu równowagi (taki zestaw założeń czyni scenariusz maksymalny jeszcze bardziej „skrajnym”).

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
<b>Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?</b>	NIE	Wnioskodawca oparł swoje założenia o dane sprzedażowe preparatów złożonych których wyczenia obarczone są dużym błędem przyjmując liczbę pacjentów, którzy będą stosować oceniana technologię na podstawie prognozy liczby sprzedaży opakowań na niestabilnym rynku farmaceutycznym.



Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Wnioskodawca zakłada stabilizację rynku w przeciągu 2 lat.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca arbitralnie, w celu maksymalnego uproszczenia założeń analizy, nie uwzględnił zmian na rynku Polskim miejscowych leków p. łuszczycowych tłumacząc swoje posunięcie wysokim stopniem niepewności takich oszacowań. Jednocześnie przyjął założenie, że Daivobet przejmie cały rynek preparatów złożonych ze względu na objęcie go refundacją. Należy zwrócić uwagę iż pozytywna decyzja o finansowaniu preparatu Daivobet® żel może spowodować zachwianie udziału w rynku nie tylko preparatu Daivobet® maść ale również innych miejscowych leków przeciwłuszczykowych. Wnioskodawca nie przedstawił konsekwencji kosztowych zastąpienia terapii złożonej z oddzielnych preparatów substancji wchodzących w skład preparatu złożonego Daivobet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Nie przeanalizowano zmian w rynku preparatów będących komparatorami dla Daivobetu, założono brak zmian.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych, na podstawie których można zweryfikować koszty refundacji leku przedstawione przez wnioskodawcę, ponadto oceniana technologia nie była wcześniej refundowana.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie analizowano możliwości przekroczenia całkowitego budżetu na refundację w kolejnych latach oraz związanej z tym kwoty zwrotu do NFZ.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Zastrzeżenia dotyczące założeń analizy zamieszczono w podpunkcie zawierającym ograniczenia analizy wg AOTM
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

**Inne ograniczenia stwierdzone w procesie weryfikacji:**

1. Oszacowania populacji docelowej przeprowadzone przez wnioskodawcę są obarczone wysokim stopniem niepewności. Dane otrzymane na podst. wskaźników epidemiologicznych są niespójne z tymi uzyskanymi na podst. danych sprzedażowych, które są znacznie niższe, dlatego też w rzeczywistości refundacja preparatu Daivobet żel może w generować znacznie wyższe koszty od tych przedstawionych. Dodatkowo wnioskodawca arbitralnie założył wielkość populacji wyznaczonej na podstawie wskaźników

epidemiologicznych uwzględniając pacjentów z lekką postacią łuszczycy wykluczając pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, gdzie także stosowane jest leczenie miejscowe. Wnioskodawca nie podjął próby oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego uwzględniając dane populacyjne, chociażby w wariantach skrajnych.

2. Zaobserwowano pewną niespójność przyjętych założeń. Wnioskodawca podaje, iż roczna liczba pacjentów na podstawie projekcji danych sprzedażowych w pierwszych dwóch latach analizy BIA wyniesie 197 096 osób. Według oszacowań scenariusza nowego w 2013 r. liczba sprzedanych opakowań kalcypotriol + betametazon (Daivobet żel) wyniesie 161 233. Zgodnie z powyższym szacowana liczba pacjentów w 2013 r. będzie przewyższać liczbę sprzedanych opakowań w scenariuszu nowym.
3. Rynek preparatów zawierających kalcypotriol (w postaci, maści, płynu, żelu) został oszacowany z uwzględnieniem sprzedaży preparatów Sorel oraz Daivonex. Na rynku polskim zarejestrowany jest preparat Calcipotriol Sandoz, który nie został uwzględniony w obliczeniach.
4. Zidentyfikowane ograniczenia scenariusza nowego:
  - w sc. nowym założenia dotyczące zapotrzebowania na preparaty złożone CAL/BMD oparto na wyliczeniach dla rynku niemieckiego dostarczonych przez producenta ocenianej technologii. Ponieważ nie załączono danych źródłowych niemożliwa jest weryfikacja ww. informacji.;
  - arbitralnie założono, iż w horyzoncie czasowym analizy – 2 lata, w Polsce zapotrzebowanie na refundowane preparaty złożone osiągnie wartość dla rynku niemieckiego za okres sierpień 2011- lipiec 2012 (liczba gramów/mln mieszkańców). Należy zwrócić uwagę na dużą niepewność takich oszacowań ze względu na różnice w specyfice rynku farmaceutyków Polski i Niemiec, w tym w dynamice sprzedaży konkretnych preparatów (Daivobet® maść, Daivobet® żel, Xamiol®). Ponadto istnieje zasadnicza różnica w finansowaniu preparatu Daivobet, w Niemczech jest on refundowany w 100% (nie podano informacji o warunkach refundacji żelu Xamiol uwzględnionego w danych sprzedażowych), co może istotnie przekładać się na sprzedaż preparatów. W Polsce planowana dopłata świadczeniodawcy ma wynosić 70%, w obecnej chwili nie można określić chęci pacjentów do współpłacenia za leczenie Daivobetem.
  - w sc. nowym dynamikę osiągania poziomu docelowego sprzedaży oszacowano w oparciu o 5-letnie dane z rynku rumuńskiego dotyczące sprzedaży Daivobetu w postaci maści. Nie podano źródła ww. informacji oraz warunków refundacji maści Daivobet. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez producenta Daivobet maść jest refundowana od 1 kwietnia 2005 r., należy więc domniemywać, iż istnieją dane sprzedażowe za okres od kwietnia do końca 2005 r., dodatkowo nie podano informacji w jakim stopniu preparat Daivobet zastąpił stosowane w ocenianym wskazaniu technologie medyczne i w jakim stopniu standardy leczenia łuszczycy są zbliżone pomiędzy obydwoma krajami. Powyższe informacje wydają się być kluczowe w kontekście przełożenia dynamiki osiągania poziomu docelowego sprzedaży z rynku rumuńskiego na polski.
5. - w sc. minimalnym założono, że Daivobet żel zastąpi tylko 80% zapotrzebowania na maść w odniesieniu do warunków niemieckich, jednocześnie nie udokumentowano merytorycznie arbitralnego przyjęcia ww. odsetka. Należy mieć na uwadze, iż w warunkach polskich Daivobet maść nie jest refundowana, a więc chęć ponoszenia pełnych kosztów terapii przez pacjenta pozostaje wątpliwa, zwłaszcza, że deklarowana skuteczność terapii obydwoma postaciami leku jest taka sama.
6. W arkuszu excel nie zamieszczono obliczeń dla scenariuszy skrajnych, .
7. Analiza BIA oparta jest na danych sprzedażowych leków stosowanych miejscowo w leczeniu łuszczycy, w tym preparatów złożonych CAL/BMD. W szacowaniu struktury rynku leków p. łuszczycowych oraz niektórych kosztów jak np. wartości sprzedaży steroidów wnioskodawca powołuje się na dane skorygowane o sprzedaż tylko w łuszczycy dokonane przez producenta, nie podaje jednak algorytmu zmian oraz w jaki sposób dane zostały pozyskane oraz u jakiego producenta/producentów dotyczy (grupa producentów leków uwzględnionych w analizie jest heterogeniczna).

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Oszacowanie liczebności populacji wskazanej we wniosku wiąże się z prawdopodobieństwem uwzględnienia wszystkich pacjentów z łuszczycą zwyczajną, również tych, którzy nie są aktywnie leczeni, a więc w rzeczywistości nie stanowią potencjalnej grupy odbiorców. Niniejsze ograniczenie zwiększają prawdopodobieństwo błędnego oszacowania realnych wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją miejscowej terapii łuszczycy zwykłej. Zdaniem autorów strategią bardziej precyzyjną jest szacowanie w oparciu o dane rynkowe, które pokazują zapotrzebowanie na leki, a pośrednio określają wielkość populacji docelowej, w sposób najbardziej zbliżony do rzeczywistości.
- Konserwatywnie założono, że wprowadzenie refundacji preparatu Daivobet żel nie wpłynie na sprzedaż leków z innych grup stosowanych w leczeniu łuszczycy, w tym silnych steroidów (aby zachować

konserwatywny charakter analizy nie uwzględniano oszczędności mogących płynąć ze zmniejszenia zużycia silnych steroidów, choć takie oszczędności w teorii mogą się pojawić.

- Poziom docelowy sprzedaży żelu Daivobet oszacowano w oparciu o dane z Niemiec, natomiast dynamikę w oparciu o dane z Rumunii. Ponieważ poziom refundacji w Niemczech (100%) jest wyższy od spodziewanego w Polsce (70%), empiryczne zapotrzebowanie w Polsce może być niższe od przewidywanego na podstawie danych niemieckich, a więc wybór danych niemieckich o poziomie docelowym powinien być wyborem o charakterze konserwatywnym. Prognozę dynamiki rozwoju sprzedaży oparto o dane z Rumunii dla preparatu Daivobet<sup>®</sup> maść, gdyż dane z Niemiec dla żelu nie obejmowały wystarczająco długiego okresu czasu i żel wszedł na rynek, na którym były obecne już dwa refundowane połączenia betametazonu i kalcypotriolu (Daivobet maść, Xamiol<sup>®</sup>). Z kolei dane z Rumunii charakteryzowały się długim okresem obserwacji (ponad 5 lat), zbliżoną do Polski charakterystyką (wejście pierwszego refundowanego połączenia betametazonu i kalcypotriolu).

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	420 000-450 000 tys.
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku*</b>	<b>Rok 1 i 2:</b> 420-450 tys., w tym łuszczyca owłosionej skóry głowy 336 -360 tys.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	brak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: brak danych Rok 2: bak danych
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 197 096** Rok 2: 197 096**
<b>Wg opinii ekspertów</b>	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div></li> </ul>

\*oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych.

\*\* liczba osób oszacowana na podstawie projekcji danych sprzedażowych na 2014 r.

Tabela 27. Liczba sprzedanych opakowań leków obliczeniach kosztów w scenariuszu istniejącego i nowego.

Scenariusz	Preparaty	2013			2014		
		MIN.	PODST.	MAKS.	MIN.	PODST.	MAKS.
istniejący	Kalcypotriol			55 207			55 207
	Klobetazol			1 381 423			1 381 423
	Mometazon			330 709			330 709
	Flutykazon			353 722			353 722
	Kalcypotriol + betametazon			<b>56 599</b>			<b>61 029</b>
nowy	Kalcypotriol			55 207			55 207
	Klobetazol			1 381 423			1 381 423
	Mometazon			330 709			330 709
	Flutykazon			353 722			353 722
	Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	140 819	161 233	186 868	170 921	197 096	229 965

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza aktualnego.

W przypadku negatywnej decyzji o wprowadzeniu refundacji preparatu Daivobet żel nastąpi nieznaczny wzrost sprzedaży preparatów złożonych kalcypotriol/betametazon z ok. 56,5 tys. w 2013 roku, do ok. 61,0 tys. opakowań w 2014 roku.

Wzrostu wydatków pacjentów na ww. preparaty wyniesie ok. 5,9 mln zł w 2012 roku, do ok. 6,3 mln zł w 2014 roku, przy braku wydatków po stronie płatnika publicznego. Ogółem wydatki płatnika publicznego na leki do stosowania miejscowego – silne sterydy oraz kalcypotriol wyniosą ok. 9,0 mln zł (z niewielką tendencją zniżkową), przy wydatkach pacjentów na poziomie ok. 26,0 mln zł.

**Tabela 42. Scenariusz istniejący według analizy wnioskodawcy (koszty liczone w przeliczeniu na ilość sprzedanych opakowań).**

Kategoria kosztów	2013	2014
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>		
Kalcypotriol	0	0
Klobetazol	7 170 155	7 104 130
Mometazon	1 042 249	1 031 333
Flutykazon	955 049	944 438
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	0	0
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>9 167 453</b>	<b>9 079 900</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Kalcypotriol	4 037 060	4 037 060
Klobetazol	9 754 461	9 670 082
Mometazon	3 359 314	3 328 824
Flutykazon	2 843 925	2 815 627
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	5 931 117	6 260 057
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>25 925 876</b>	<b>26 111 649</b>

W **scenariuszu nowym** podstawowym prognozowane zużycie kalcypotriolu oraz leków steroidowych nie zmieni się w stosunku do scenariusza istniejącego. Koszt inkrementalny płatnika publicznego, a także pacjenta będzie konsekwencją wprowadzenia refundacji preparatu Daivobet żel i wyniosą w ciągu kolejnych 2 lat odpowiednio ok. 15 mln oraz ok. 18,2 mln zł z perspektywy NFZ oraz 6,9 mln oraz 8,4 mln zł z perspektywy chorego. Pacjenci będą dopłacać do zakupu analizowanych leków o ok. 1,0 mln zł i 2,2 mln zł więcej, co pozwoli to na zakup odpowiednio o 105,8 tys. oraz 141,7 tys. opakowań leku więcej. Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wyniosą ok. 15 mln w 2013 oraz ok. 18,2 mln zł w 2014 r.

W **scenariuszu minimalnym** przewidywane koszty ponoszone przez płatnika publicznego w związku z 70%-tą refundacją preparatu Daivobet żel wyniosą ok. 13,2 mln zł oraz 15,8 mln zł w kolejnych dwóch latach od wprowadzenia refundacji. Przewidywane wydatki chorych związane z nabyciem preparatu Daivobet wzrosną do ok. 6,1 mln zł i 7,3 mln zł, odpowiednio w 2013 i 2014 roku.

**Tabela 43. Scenariusz nowy według analizy wnioskodawcy (koszty liczone w przeliczeniu na ilość sprzedanych opakowań).**

Kategoria kosztów	Rok 1			Rok 2		
	MIN.	PODST.	MAKS.	MIN.	PODST.	MAKS.
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>						
Kalcypotriol			0			0
Klobetazol			7 170 155			7 104 130
Mometazon			1 042 249			1 031 333
Flutykazon			955 049			944 438
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	13 150 599	15 056 981	17 450 960	15 820 453	18 243 167	21 285 540

	ŁĄCZNIE	22 318 051	24 224 434	26 618 413	24 900 354	27 323 068	30 365 440
<b>Perspektywa pacjenta</b>							
Kalcypotriol				4 037 060			4 037 060
Klobetazol				9 754 461			9 670 082
Mometazon				3 359 314			3 328 824
Flutykazon				2 843 925			2 815 627
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	6 063 658	6 942 679	8 046 527	7 296 050	8 413 354		9 816 430
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>26 058 417</b>	<b>26 937 438</b>	<b>28 041 286</b>	<b>27 147 642</b>	<b>28 264 946</b>		<b>29 668 022</b>

## Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy.

Kategoria kosztów	2013	2014
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>		
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	15 056 981	18 243 167
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>15 056 981</b>	<b>18 243 167</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	1 011 562	2 153 297
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>1 011 562</b>	<b>2 153 297</b>

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne.

Kategoria kosztów	2013	2014
<b>WARIANT MINIMALNY</b>		
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>		
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	13 150 599	15 820 453
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>13 150 599</b>	<b>15 820 453</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	132 541	1 035 993
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>13 150 599</b>	<b>15 820 453</b>
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>		
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)</b>		
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	17 450 960	21 285 540
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>17 450 960</b>	<b>21 285 540</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Kalcypotriol + betametazon (Daivobet <sup>®</sup> żel)	2 115 410	3 556 373
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>2 115 410</b>	<b>3 556 373</b>



W scenariuszach skrajnych prognozowane zużycie kalcypotriolu oraz leków steroidowych w kolejnych latach analizy nie zmieni się w stosunku do scenariusza istniejącego.

Pacjenci będą dopłacać do zakupu analizowanych leków o ok. 0,1 mln zł i 1,0 mln zł więcej, ale pozwoli to na zakup odpowiednio o 85,4 tys. oraz 115,5 tys. opakowań leku.

W scenariuszu przewidywane koszty ponoszone przez płatnika publicznego w związku z 70%-ową refundacją preparatu Daivobet żel wyniosą ok. 17,5 mln zł oraz 21,3 mln zł w kolejnych dwóch latach od wprowadzenia refundacji. Przewidywane wydatki chorych związane z nabyciem preparatów złożonych wzrosną do ok. 8,0 mln zł i 9,8 mln zł, odpowiednio w 2013 i 2014 roku. Pacjenci będą dopłacać do zakupu analizowanych leków o ok. 2,1 mln zł i 3,6 mln zł więcej, co pozwoli to na zakup odpowiednio o 131,5 tys. oraz 174,6 tys. opakowań leku więcej.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy związane z wprowadzeniem preparatu Daivobet żel z 30% odpłatnością dla pacjenta w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania ze środków publicznych Daivobet żel. W scenariuszu nowym, konserwatywnie założono, iż refundacja żelu Daivobet nie wpłynie na sprzedaż leków z innych grup stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy, w tym silnych kortykosteroidów oraz, że sprzedaż nier refundowanych preparatów betametazonu i kalcypotriolu spadnie do zera. Scenariusze zróżnicowano na warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny ze względu na zapotrzebowania na preparat Daivobet żel. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem ocenianej technologii medycznej oraz innych leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika publicznego na poziomie ok. 15 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz ok. 18,2 mln zł w drugim roku refundacji. Koszty pacjenta związane z 30% dopłatą będą wynosić odpowiednio w kolejnych latach ok. 1 mln zł i 2,15 mln zł. Analogicznie, dla schematów minimalnego i maksymalnego zidentyfikowane inkrementalne koszty dla płatnika publicznego w wysokości 13,2 mln zł sc. min –17,4 mln zł sc. max w 1 roku oraz 15,8 mln zł sc. min - 21,3 mln zł sc. max w drugim roku.

W związku z rozbieżnościami prognozy wynikającej z danych sprzedażowych oraz oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych, przyjętymi założeniami analizy m.in. tj. brak przejęcia udziału w rynku steroidów przez preparat Daivobet® żel, oraz innymi ograniczeniami wynikającymi z braku dostępu do wiarygodnych, precyzyjnie oddających rzeczywistość danych, inkrementalne wydatki związane z pozytywną decyzją o finansowaniu preparatu Daivobet® żel oszacowane w ramach przedstawionej analizy BIA mogą okazać się wyższe niż oczekiwane.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił w analizie racjonalizacyjnej następujące rozwiązanie: **oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla Imatinibu (Glivec)**. Ze względu na brak zidentyfikowanych możliwości uwolnienia środków z grupy leków stosowanych w łuszczyce zwykłej, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup terapeutycznych. Wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników



obecnie stosowanych substancji. Wybór leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji.

Imatinib jest stosowany w programie lekowym, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców (pacjentów z łuszczycą zwykłą).

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono dla scenariusza nowego w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej.

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z wprowadzeniem odpowiedników dla leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

**Łączna roczna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań (scenariusz minimalny), jest wyższa niż oszacowane przez wnioskodawcę inkrementalne koszty wprowadzenia do refundacji preparatu Daivobet® żel (scenariusz maksymalny w roku 2014).**

**Tabela 46. Inkrementalne koszty wprowadzenia do refundacji preparatu Daivobet® żel – dla porównania scenariuszy nowych ze scenariuszem obecnym.**

Rok	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny	Scenariusz minimalny
2013	15 056 981 PLN	17 450 960 PLN	13 150 599 PLN
2014	18 243 167 PLN	21 285 540 PLN	15 820 453 PLN

**Tabela 47. Oszacowana roczna redukcja kosztów refundacji rocznych kosztów preparatów imatinibum**

Substancja czynna	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Imatinibum	41 123 276,14 PLN	44 268 722,82 PLN

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 7 grudnia 2012 roku przeprowadzono przeszukiwanie stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), SBU (Szwecja), IQWiG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji praktyki klinicznej dla ocenianego leku.

Wszystkie 8 odnalezionych rekomendacji zaleca stosowanie połączenia pochodnej wit. D<sub>3</sub> w połączenia z GKS w leczeniu łuszczycy zwykłej skóry gładkiej jak i owłosionej skóry głowy. Ponadto rekomendacje BAD 2009, CDA 2009 i FMSD 2005 wskazują, iż stosowanie połączenia CAL/BMD jest bardziej skuteczne niż terapia każdym ze składników z osobna. Rekomendacja PTD 2012 odnosi się bezpośrednio do stosowania CAL/BMD na podłożu żelowym.

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>PTD, Polska 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> b/d	Leczenie łuszczycy zwykłej – rekomendacje ekspertów  Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.	Panel ekspertów	Leczenie rekomendowane: ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ • pochodne wit. D <sub>3</sub> - (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteoidem, ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY • pochodne wit. D <sub>3</sub> w połączeniu z glikokortykosteroidem na podłożu żelowym
<b>Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Niemcy 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> DDG	Wytyczne leczenia łuszczycy zwykłej	Systematyczny przegląd literatury	Analogi wit. D <sub>3</sub> są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia).
<b>Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Niemcy 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> DDG	Łuszczyca skóry głowy	Systematyczny przegląd literatury	Miejscowe kortykosteroidy i analogi wit. D <sub>3</sub> stosowane w monoterapii oraz w skojarzeniu ze sobą są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy.
<b>SIGN, Szkocja 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> b/d	Rozpoznanie i leczenie łuszczycy i łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych	Systematyczny przegląd literatury	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej. ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D <sub>3</sub> jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy.
<b>British Association of Dermatologists, Wielka Brytania 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u>	Wytyczne wstępnego leczenia łuszczycy	b/d	Kalcypotriol/betametazon jest skuteczniejszy niż stosowanie każdego składnika osobno. Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany w leczeniu długoterminowym tylko w skojarzeniu z kalcypotriolem w monoterapii (np. kalcypotriol/betametazon i kalcypotriol naprzemiennie w okresach 4-tygodniowych).
<b>American Academy of Dermatology, USA 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak	Wytyczne leczenia łuszczycy I łuszczykowego zapalenia stawów	Panel ekspertów	Analogii wit. D <sub>3</sub> w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami są rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej.
<b>Canadian</b>	Kanadyjskie wytyczne	Systematyczny	Terapia łączona, kalcypotriol/betametazon wykazuje większą

<b>Dermatology Association, Kanada 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Laboratories, Limited; Amgen Canada Inc.; Astellas Pharma Canada, Inc.; EMD Serono Canada Inc.; Galderma Canada Inc.; Isotechnika Inc.; Janssen-Ortho Inc.; LEO Pharma Inc.; Schering-Plough Canada Inc.; Wyeth.	leczenia łuszczycy plackowatej	przegląd literatury	efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdym z osobna, w pierwszoliniowym leczeniu łagodnej łuszczycy. Należy jednak pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych związanych z silnie działającym kortykosteroidem, zwłaszcza w przypadku stosowania na większy obszar skóry. Nie należy stosować preparatu kalcypotriol/betametazon w okolicach twarzy, zgięć i genitaliów.
<b>FMSD, Finlandia 2005</b> <u>Źródła finansowania:</u> Finnish Medical Society Duodecim	Łuszczyca	Niesystematyczny przegląd literatury	Połączenie kalcypotriolu i silnie działającego kortykosteroidu jest bardziej skuteczne niż każdego ze składników z osobna. Preparat jest odpowiedni do terapii inicjującej w łuszczycy plackowatej u dorosłych. Wystarczające jest stosowanie 1x dziennie, co poprawia przestrzeganie reżimu terapii. Leczenie może trwać maksymalnie 4 tygodnie, po czym zaleca się monoterapię kalcypotriolem lub schemat: kalcypotriol w tygodniu i preparat łączony w weekend. Pacjent musi być pod kontrolą lekarza ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów: ścieńczenie skóry, skóra papierowa, rozszerzone naczynka, siniaki.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W ramach niniejszej analizy, w dniu 7 grudnia 2012 roku przeprowadzono przeszukiwanie stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), SBU (Szwecja), IQWiG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego leku.

W 2 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (SMC 2009 oraz HAS 2009) zalecano włączenie preparatu Xamiol® na listę leków refundowanych. Opinie uzasadniano skutecznością i rzadkim występowaniem działań niepożądanych.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono 7 rekomendacji refundacyjnych, ale 5 z nich dotyczyło preparatów w postaci maści i nie uwzględniono ich z tego względu w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>SMC 2009 (Szkocja)</b>	Refundacja preparatu Xamiol® żel (kalcypotriol/betametazon)	<u>Zalecenia:</u> Kalcypotriol i dipropionian betametazonu w postaci żelu (Xamiol®) został zaakceptowany do użycia w ramach NHS Szkocja w leczeniu miejscowym łuszczycy skóry głowy. <u>Uzasadnienie:</u> Preparat złożony zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu w porównaniu z kalcypotriolem i betametazonem w monoterapii wykazuje większą skuteczność.
<b>HAS 2009 (Francja)</b>	Włączenie preparatu Xamiol® na listę leków refundowanych przez National Health Insurance	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie preparatu Xamiol® na listę leków refundowanych w zarejestrowanych wskazaniach i dawkach. <u>Uzasadnienie:</u> Wysoka skuteczność i rzadkie występowanie działań niepożądanych preparatu Xamiol®.

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Daivobetu (kalcypotriol + betametazon) we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz leczenie miejscowe łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy- podsumowanie.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
<b>Rekomendacje kliniczne</b>					
Polska	PTD 2012	+			brak
Niemcy	Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011	+			brak
Niemcy	Deutsche Dermatologische Gesellschaft 2011	+			brak
Niemcy	AWMF 2011	+			brak
Szkocja	SIGN 2010	+			brak
Wielka Brytania	British Association of Dermatologists 2009	+			Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany w leczeniu długoterminowym tylko w skojarzeniu z kalcypotriolem w monoterapii (np. kalcypotriol/betametazon i kalcypotriol naprzemiennie w okresach 4-tygodniowych).
USA	American Academy of Dermatology 2009	+			brak
Kanada	Canadian Dermatology Association 2009	+			Należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych związanych z silnie działającym kortykosteroidem, zwłaszcza w przypadku stosowania na większy obszar skóry.
Niemcy	DDG 2007	+			Rekomenduje się tę terapię zwłaszcza na początku leczenia z uwagi na szybki efekt terapeutyczny i zminimalizowanie potencjalnych działań niepożądanych.
Finlandia	FMSD 2005	+			Preparat jest odpowiedni do terapii inicjującej w łuszczycy plackowatej u dorosłych. Leczenie może trwać maksymalnie 4 tygodnie. Pacjent musi być pod kontrolą lekarza ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>					
Szkocja	SMC 2009	+			brak
Francja	HAS 2009	+			brak

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Daivobet® żel 30g, EAN13: 5909990948376				Daivobet® żel 60g, EAN13: 5909990948383			
	Refundacja	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji	Instrumenty podziału ryzyka	Refundacja	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji	Instrumenty podziału ryzyka
Austria	nd	nd	nd	nd	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nd	nd	nd	nd	TAK	75%	brak	brak
<b>Bułgaria</b>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nd	nd	nd	nd
<b>Czechy</b>	TAK	55%	na receptę od specjalisty dermatologa	brak	nd	nd	nd	nd
Dania	TAK	100%	brak	brak	TAK	100%	brak	brak
<b>Estonia</b>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd	nd	TAK	42%	brak	brak
Francja	nd	nd	nd	nd	TAK	65%	brak	brak
<b>Grecja</b>	nd	nd	nd	nd	TAK	75%	brak	brak
Hiszpania	nd	nd	nd	nd	TAK	90%	brak	brak
Holandia	nd	nd	nd	nd	TAK	100%	brak	brak
Irlandia	nd	nd	nd	nd	TAK	100%	brak	brak
Islandia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<b>Litwa</b>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<b>Łotwa</b>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<b>Malta</b>	NIE	NIE	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Niemcy	TAK	100%	brak	nd	TAK	100%	brak	brak
Norwegia	nd	nd	nd	nd	TAK	100%	brak	brak
<b>Portugalia</b>	TAK	90%	brak	brak	TAK	90%	brak	brak
<b>Rumunia</b>	TAK	40%	brak	brak	nd	nd	nd	nd
<b>Słowacja</b>	TAK	55%	brak	brak	nd	nd	nd	nd
<b>Słowenia</b>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Szwajcaria	nd	nd	nd	nd	TAK	90%	brak	brak

Szwecja	nd	nd	nd	nd	TAK	100%	brak	brak
<b>Węgry</b>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	brak
Wielka Brytania	nd	nd	nd	nd	TAK	100%	brak	brak
Włochy	NIE	NIE	NIE	nd	nd	nd	nd	nd

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę **Daivobet® żel 30g** jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany z 40%, 55%, 90% i 100% odpłatnością. W Czechach finansowanie Daivobet® żel 30g jest ograniczone do recept wystawionych przez specjalistę dermatologa. W żadnym z tych państw nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>2</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 8 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 40%, 55% i 90% odpłatnością. W Czechach finansowanie Daivobet® żel 30g jest ograniczone do recept wystawionych przez specjalistę dermatologa. W żadnym z tych państw nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

**Daivobet® żel 60g** jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany najczęściej z 90% i 100%, 90% i 100% odpłatnością. W krajach tych finansowanie Daivobet® żel 60g nie jest ograniczone. W żadnym z tych państw nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>3</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 10 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 75% i 90% odpłatnością. W żadnym z tych państw nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

<sup>2</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.


<sup>3</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



## 11. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Daivobetu w postaci żelu w łuszczyca skóry głowy i skóry gładkiej

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
F	<ul style="list-style-type: none"> <li>- najwyższa skuteczność terapeutyczna leczenia miejscowego łuszczyca zwykłej (obecnie opcja ta uznawana jest z tzw. „gold standard”)</li> <li>- długotrwałe okresy remisji</li> <li>- znaczna poprawa jakości życia chorych podczas leczenia</li> <li>- wyjątkowo dobrze udokumentowany korzystny profil bezpieczeństwa preparatu w badaniach nawet i oceniających 52 tygodniową terapię</li> <li>- nowoczesne podejście terapeutyczne</li> <li>- ewentualne ograniczenie konieczności stosowania terapii systemowych.</li> <li>- umożliwienie dostępu większej polskiej populacji chorych na łuszczycę do nowoczesnej zewnętrznej terapii choroby, stosowanej szeroko od wielu już lat w większości krajów europejskich i w Stanach Zjednoczonych</li> <li>- leczenie zgodne z zaleceniami światowymi oraz zgodne z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego leczenia łuszczyca zwyczajnej</li> </ul>	brak	Osobiście uważam, że finansowanie leczenia łuszczyca preparatem łączonym kalcypotriol/betametazon w żelu jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko chorych, jak i lekarzy.
F	<p>Jest to lek uznany obecnie za najskuteczniejszą metodę miejscowej terapii łuszczyca, jednocześnie bardzo dobrze oceniany pod względem właściwości kosmetycznych przez zdecydowaną większość pacjentów, którzy mieli możliwość jego zastosowania. Dodatkowo lek jest aplikowany jeden raz dziennie, co niewątpliwie przyczynia się do tego, że większość pacjent dobrze wypełnia zalecenia lekarskie co do jego stosowania.</p> <p>W chwili obecnej dostępnych jest bardzo niewielka grupa leków do stosowania miejscowego w łuszczyca w Polsce. Co więcej, od kilku już lat obserwuje się stopniowe wycofywanie skutecznych leków przeciwłuszczycowych z obrotu lekowego (np. dziegci). Z wyjątkiem niektórych preparatów kortykosteroidowych i tzw. „leków recepturowych”, dostępne obecnie preparaty zewnętrzne nie są objęte refundacją. Wiąże się to z wysokimi kosztami, jakie pacjent musi ponieść w związku z ordynowanym mu przez dermatologów leczeniem przeciwłuszczycowym. W związku z wysokim kosztem takiej terapii część pacjentów zaniechuje leczenia w okresie, kiedy choroba cechuje się niewielkim nasileniem, zwracając się o pomoc dopiero w sytuacji znacznego nasilenia choroby. Często w takiej sytuacji pacjent kierowany jest do leczenia szpitalnego, co znacząco zwiększa łączne koszty opieki medycznej takich pacjentów ponoszone przez NFZ. W przypadku objęcia refundacją leku Daivobet przypuszczam, że znacząco zwiększy się grupa pacjentów stosujących ten lek, tym samym istotnemu zmniejszeniu ulegnie liczba pacjentów, u których konieczna będzie hospitalizacja z powodu łuszczyca.</p>	brak	W pełni popieram wnioszek o objęcie leku Daivobet gel refundacją.
F	<p>Argumenty przemawiające za tym to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wysoka skuteczność leczenia</li> <li>- wysoki profil bezpieczeństwa terapii (jedyna terapia miejscowa, której bezpieczeństwo stosowania w powtarzalnych cyklach terapeutycznych zostało udokumentowane w</li> </ul>	bd	Osobiście uważam, że finansowanie leczenia łuszczyca zwykłej preparatem Daivobet żel jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko pacjentów jak i lekarzy.

	<p>badaniu klinicznym)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej i skóry owłosionej głowy</li> <li>- nowoczesna terapia refundowana w większości krajów europejskich</li> <li>- korzystny i wygodny schemat dawkowania (1 raz dziennie)</li> <li>- innowacyjna postać żelu ułatwiająca aplikację, a tym samym poprawiająca współpracę z pacjentem</li> <li>- możliwość zastosowania zarówno na skórę gładką jak i skórę owłosioną głowy.</li> </ul>		
	<p>Skuteczność \ bezpieczeństwo preparatu Daivobet żel udowodniono w wielu randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych zgodnie z zasadami EBM. Preparat jest bardzo dobrze tolerowany. Postać żelu ułatwia aplikację, szybko się wchłania, co w istotny sposób poprawia stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza (compliance), a co za tym idzie daje lepszą odpowiedź na leczenie. Preparat pozwala uzyskać szybką poprawę stanu dermatologicznego a także daje możliwość bezpiecznego, długotrwałego leczenia, co w przypadku przewlekłej choroby jaką jest łuszczyca ma kolosalne znaczenie. Lek jest szeroko dostępny w innych krajach europejskich dzięki pozytywnym decyzjom refundacyjnym. W wielu krajach jest także uznany jako „złoty standard” miejscowego leczenia łuszczycy zwyczajnej. Połączenie kalcypotriolu i betametazonu w miejscowym leczeniu łagodnej i umiarkowanej łuszczycy zwyczajnej jest rekomendowane przez wiele zagranicznych konsensusów a także przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w niedawno opublikowanych wytycznych.</p>	Brak	<p>Refundacja preparatu Daivobet żel jest oczekiwana zarówno przez lekarzy dermatologów jak i pacjentów. Pacjenci z łuszczycą są grupą wyjątkowo poszkodowaną ofertą świadczeń gwarantowanych. Tanie i stare preparaty cygnoliny w krajach europejskich zostały zastąpione nowoczesnymi, skutecznymi bezpiecznymi i wygodnymi preparatami będącymi połączeniem kalcypotriolu i betametazonu właśnie dzięki refundacjom. W Polsce niestety podstawę leczenia łuszczycy stanowi cygnolina lub preparaty sterydowe, które mogą być stosowane krótkotrwale, co w przypadku przewlekłej choroby, jaką jest łuszczyca nie zaspakaja potrzeb terapeutycznych pacjentów. Optymalnym rozwiązaniem w miejscowym leczeniu łuszczycy jest zastosowanie połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu, dlatego też jego refundacja jest tak pożądana i oczekiwana.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2012-11-29 znak pisma: MZ-PLR-460-14222-3/JA/12 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Daivobet (*calcipotriolum + betamethasonum*), żel, 50 + 0,05 µg + mg/g, 30 g, kod EAN 5909990948376;
- Daivobet (*calcipotriolum + betamethasonum*), żel, 50 + 0,05 µg + mg/g, 60 g, EAN 5909990948383 w wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczyca owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczyca plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Założono, że lek będzie dostępny na receptę, z poziomem odpłatności pacjenta wynoszącym 30%, a podstawę limitu będzie stanowił preparat w opakowaniu 60g.

### Problem zdrowotny

Łuszczyca (*psoriasis*) jest niezakaźną chorobą grudek-złuszczającą, o podłożu autoimmunologicznym. Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczyca są całkowicie nieprzewidywalne. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Rozwój łuszczyca uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi.

Średni współczynnik rozpowszechnienia choroby w populacji zachodnioeuropejskiej wynosi ok. 2%. Łuszczyca jest rzadko spotykana u dzieci poniżej 5 roku życia. Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych oszacowano liczbę chorych na łuszczycę w Polsce na ok. 760 tys., z czego ok. 80%, ma łagodną postać, którą leczy się głównie miejscowo. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16 a 22 oraz między 57 a 60 rokiem życia.

W terapii łuszczyca zwykłej (plackowatej) w I linii stosuje się leki o działaniu miejscowym (złuszczające, redukcyjne, emolienty) +/- naświetlanie PUVA; w II linii zalecane jest leczenie systemowe kortykosteroidami oraz immunosupresyjnie (metotreksat, acytretyna, cyklosporyna) +/- naświetlanie PUVA. III linia leczenia obejmuje leki biologiczne: inhibitory TNF; blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.

Zgodnie z europejskim konsensusem dot. leczenia łuszczyca 2011 roku chorzy z łuszczycą łagodną w pierwszej kolejności powinni stosować leczenie miejscowe.

Leczenie łuszczyca ma na celu uzyskanie remisji, która może trwać od kilku tygodni do kilku lat. Nie istnieje obecnie metoda całkowitego wyleczenia, jakkolwiek efektywna terapia pozwala na minimalizację i kontrolowanie zmian chorobowych.

### Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w tym Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego terapią zalecaną w miejscowym leczeniu łuszczyca łagodnej do umiarkowanej stanowią pochodne wit. D<sub>3</sub> w monoterapii jak i w połączeniu z glikokortykosteoidem, glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, pochodne Wit. A (tazaroten). Dodatkowo PTD wymienia leki keratynolityczne oraz dziegiecie. W przypadku łuszczyca owłosionej skóry głowy stosowane są także pochodne wit. D<sub>3</sub> w połączeniu z glikokortykosteoidem na podłożu żelowym, glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek.

Ponadto wg. odnalezionych wytycznych klinicznych, stosowanie preparatu złożonego: CAL/BMD wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia poszczególnymi składowymi preparatu. Zalecana jest w pierwszych czterech tygodniach leczenia indukcyjnego w łagodnej do umiarkowanej łuszczyca, a także aby uzyskać szybką poprawę.

Jako komparator dla CAL/BMD w postaci żelu w leczeniu owłosionej skóry głowy oraz łuszczyca skóry gładkiej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w analizie wnioskodawcy wskazano betametazon, pochodne wit. D<sub>3</sub> stosowane w monoterapii oraz placebo, jako odpowiednik braku leczenia.

Autorzy AKL podnoszą, iż wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na różnice w skuteczności mometazonu, fluktykazonu i betametazonu, w związku z tym przyjęto wspólny komparator betametazon. W przytoczanych źródłach danych nie odnaleziono informacji o zakładanej jednakowej skuteczności ww. substancji czynnych w danym wskazaniu. W przypadku farmakoterapii wybór komparatorów należy uznać za niewłaściwy w

kontekście minimalnych wymagań (§ 4. pkt.3 ust.1), zgodnie z którymi komparator powinien być refundowany ze środków publicznych na dzień złożenia analizy.

Betametazon oraz analogi wit. D<sub>3</sub> powinny być traktowane, jako komparatory drugiego wyboru ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. W celu wykazania dodatkowego efektu klinicznego nie podjęto próby porównania ocenianej technologii lekowej względem terapii z udziałem odrębnych preparatów zawierających substancje czynną betametazon oraz kalcypotriol stosowanych w ramach jednej terapii. Takie podejście wydaje się właściwe, ponieważ preparat Daivobet stanowi innowacyjną, alternatywną formę podania dwóch substancji w oddzielnych preparatach.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym, do którego włączono 8 badań RCT, porównujących skuteczność preparatu złożonego CAL/BMD w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz skóry gładkiej (2 badania) w porównaniu do terapii analogami wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol) oraz silnymi sterydami (betametazon) lub braku leczenia (placebo). Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań randomizowanych o średniej i wysokiej wiarygodności (od 2 do 5 pkt. w skali Jadad). Osobno oceniono skuteczność dla populacji chorych z owłosioną łuszczycą skóry głowy oraz łuszczycą skóry gładkiej. Efekt kliniczny terapii oceniano poprzez pomiar nasilenia objawów łuszczycy w ocenie badacza (IGA) i pacjenta (PGA), a także na podstawie indeksu TSS oraz PASI 75, odpowiednio dla owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej.

Kliniczna odpowiedź na leczenie (IGA, PGA, TSS) preparatem złożonym CAL/BMD łuszczycy owłosionej skóry głowy była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do CAL i BMD. W długoterminowej ocenie odpowiedzi na leczenie po 52 tygodniach wykazano, iż terapia CAL/BMD skutkuje istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CAL, zarówno w ocenie lekarza jak i pacjenta.

Jakość życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu *Ortonne 2009*, gdzie w grupie chorych stosujących CAL/BMD zauważono istotną statystyczną poprawę stanu zdrowia mierzoną wg kwestionariusza SF-36 w stosunku do wartości wejściowych. W grupie CAL znamiennej poprawę odnotowano tylko w przypadku składowej psychicznej kwestionariusza SF-36 po 8 tygodniach. Odnotowane zmiany nie osiągnęły minimalnej klinicznie istotnej wartości, która w przypadku kwestionariusza SF-36 zawiera się w przedziale 3-5 punktów. W obu grupach CAL/BMD oraz CAL odnotowano istotną statystycznie poprawę w skali Skindex-16 w stosunku do wartości wejściowych. Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia.

W badaniu *Fleming 2010* oraz *Langley 2011* dotyczących leczenia skóry gładkiej w 8 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano istotnie statystycznie wyższą odpowiedź na leczenie CAL/BMD w porównaniu z analogami wit. D<sub>3</sub> – CAL i TAC zarówno w ocenie badacza jak i pacjenta. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza między CAL/BMD a BMD (badanie *Fleming 2010*) oraz w 75% prawdopodobieństwie redukcji zmian łuszczycowych mierzonych w skali PASI. Natomiast osiągnięcie PASI 75 zdiagnozowano u średnio 34% pacjentów leczonych preparatem złożonym oraz u 21% pacjentów stosujących preparaty analogów witaminy D<sub>3</sub> (18% leczonych CAL i 23% leczonych TAC). Terapii złożonej towarzyszyło dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia PASI 75 w porównaniu do CAL.

### Skuteczność praktyczna

W ramach AKL uwzględniono dodatkowo badanie obserwacyjne *Mrowietz 2011* dokumentujące skuteczność praktyczną żelu CAL/BMD w ramach którego wykazano, iż terapia złożona redukuje nasilenie zmian łuszczycowych owłosionej skóry głowy w ocenie badacza, także w grupie pacjentów z postaciami od umiarkowanej do bardzo ciężkiej. Redukcji zmian łuszczycowych towarzyszył wzrost jakości życia pacjentów, który w trakcie 4 tygodniowej terapii poprawił w odniesieniu do wartości podstawowej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wskazują, że w przypadku leczenia owłosionej skóry głowy preparatem złożonym CAL/BMD w porównaniu do analogów wit. D<sub>3</sub> istnieje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych a także rezygnacji z badania w wyniku działań niepożądanych. Stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia świądu (także w ocenie długoterminowej) i uczucia pieczenia oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych. Natomiast nie



wykazano istotnej statystycznie różnicy między terapią CAL/BMD a BMD w zakresie wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w badaniach.

W przypadku porównania terapii skojarzonej z brakiem leczenia (placebo) istotnie statystycznie wzrastało ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych na korzyść CAL/BMD, także podrażnień skóry oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych.

Dla skóry gładkiej ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie różniło się znamienne między ocenianą interwencją a komparatorami tj. PLA, BMD oraz analogami wit. D<sub>3</sub>. Zaobserwowano jedynie istotnie statystycznie większą liczbę działań niepożądanych łącznie w porównaniu do PLA oraz istotnie statystycznie częstsze reakcje w obrębie zmian chorobowych w porównaniu do analogu wit. D<sub>3</sub> – takalcytolu.

Zgodnie ChPL najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem CAL/BMD obejmują świąd; niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ) zaostrzenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z rozpoznaniem w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz leczeniu miejscowym łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

Wnioskodawca do dokumentacji wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet® żel przedstawił analizę ekonomiczną oceniającą ww. produkt leczniczy stosowany w jednym z dwóch wnioskowanych wskazań. Wraz z wnioskiem nie przedstawiono analizy ekonomicznej oceniającej zastosowanie preparatu Daivobet® żel we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu miejscowym łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Pomimo przekazania informacji do podmiotu wnioskującego o niezgodnościach przedłożonych analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388) dokumentacja HTA nie została uzupełniona o analizę ekonomiczną w ww. wskazaniu.

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii preparatem Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, w porównaniu ze steroidami refundowanymi w Polsce (klobetazol/hydrokortyzon).

Przygotowano zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Ocenianą interwencją był Daivobet® (kalcypotriol/betametazon) w żelu w porównaniu z refundowanymi steroidami stosowanymi w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, tj. hydrokortyzonem i klobetazolem. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy połączonej (NFZ oraz pacjenta) w rocznym horyzoncie czasowym. Pod uwagę brano tylko bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty porady dermatologicznej oraz koszty zakupu substancji czynnych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono w oparciu o zaproponowane ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Daivobet® żel, na poziomie: ██████████ dla opakowania 30 g mg oraz ██████████ dla opakowania 30 g.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy, stwierdzono, iż Daivobet® żel jest bardziej skuteczną i droższą opcją terapeutyczną w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy względem przyjętych w analizie ekonomicznej refundowanych komparatorów klobetazol/hydrokortyzon. Różnica wyników zdrowotnych dla ww. terapii wyniosła 0,003 QALY.

Z perspektywy płatnika publicznego, ICUR oszacowano na poziomie 22 088 zł/QALY. Z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta wartość współczynnika ICUR kształtowały się na poziomie, odpowiednio: 59 300 zł/QALY.

Należy jednak mieć na uwadze, iż ze względu na stwierdzone wątpliwości wynikające ze zidentyfikowanych ograniczeń, wyniki analizy ekonomicznej są obciążone dużym stopniem niepewności.

Analiza jednokierunkowa wykazała, iż największy wpływ na wyniki ICUR ma zmiana struktury udziałów leków: acytrytyny, cyklosporyny i metotreksatu w terapii systemowej pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, jak również skuteczność steroidu i preparatu Daivobet® żel.

Analiza progowa, dla progu opłacalności obowiązującego od 12 listopada 2012 r., w wysokości 105 801 zł/QALY, wykazała, iż Daivobet® żel pozostaje opłacalna z perspektywy płatnika publicznego przy cenach: [REDAKTOWANE] za opakowanie 30 mg oraz [REDAKTOWANE] za opakowanie 60 mg. Z perspektywy wspólnej, ceny progowe wyniosły, odpowiednio: [REDAKTOWANE].

Wnioskując na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy, należy przede wszystkim wziąć pod uwagę, iż oparto ją na wynikach porównania pośredniego odznaczającego niskim poziomem wiarygodności. Przede wszystkim za miarę efektu zdrowotnego przyjęto wyniki dla preparatu Daivobet® żel i steroidów dla różnych punktów końcowych. Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia badań, które posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego, nie spełnił kryterium systematyczności. Analitycy Agencji stwierdzili ponadto inne ograniczenia, poddając w wątpliwość niektóre założenia analizy (m.in. brak uzasadnienia w doborze źródła danych o zużyciu steroidów i Daivobetu® żel).

Na podstawie wniosków odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, iż Daivobet® żel względem analizowanych w odnalezionych analizach komparatorów w rocznym horyzoncie czasowym jest technologią efektywną kosztowo, zarówno w leczeniu owłosionej skóry głowy, jak również w porównaniu do przyjętych w analizach komparatorów, jak również w leczeniu miejscowym łuszczycy o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet była ocena wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy związane z wprowadzeniem preparatu Daivobet żel z 30% odpłatnością dla pacjenta w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania ze środków publicznych Daivobet żel. W scenariuszu nowym, konserwatywnie założono, iż refundacja żelu Daivobet nie wpłynie na sprzedaż leków z innych grup stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy, w tym silnych kortykosteroidów oraz, że sprzedaż nier refundowanych preparatów betametazonu i kalcypotriolu spadnie do zera. Scenariusze zróżnicowano na warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny ze względu na zapotrzebowania na preparat Daivobet żel. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem ocenianej technologii medycznej oraz innych leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami płatnika publicznego na poziomie ok. 15 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz ok. 18, 2 mln zł w drugim roku refundacji. Koszty pacjenta związane z 30% dopłatą będą wynosić odpowiednio w kolejnych latach ok. 1 mln zł i 2, 15 mln zł. Analogicznie, dla schematów minimalnego i maksymalnego zidentyfikowane inkrementalne koszty dla płatnika publicznego w wysokości 13,2 mln zł sc. min –17,4 mln zł sc. max w 1 roku oraz 15,8 mln zł sc. min - 21,3 mln zł sc. max w drugim roku.

W związku z rozbieżnościami prognozy wynikającej z danych sprzedażowych oraz oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych, przyjętymi założeniami analizy m.in. tj. brak przejęcia udziału w rynku steroidów przez preparat Daivobet® żel, oraz innymi ograniczeniami wynikającymi z braku dostępu do wiarygodnych, precyzyjnie oddających rzeczywistość danych, inkrementalne wydatki związane z pozytywną decyzją o finansowaniu preparatu Daivobet® żel oszacowane w ramach przedstawionej analizy BIA mogą okazać się wyższe niż oczekiwane.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Spośród odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanego wskazania wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania ocenianej technologii. Kanadyjskie wytyczne CDA 2009 zwracają uwagę na możliwe działania niepożądanych związanych ze stosowaniem silnie działającego kortykosteroidu, zwłaszcza w przypadku stosowania na większy obszar skóry. Inne wytyczne - FMSD 2005 oraz DDG 2007 także zwracają uwagę na wystąpienie możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, jako składowej preparatu złożonego.

W 2 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (SMC 2009 oraz HAS 2009) zalecano włączenie preparatu Xamiol® na listę leków refundowanych. Opinie uzasadniano skutecznością i rzadkim występowaniem działań niepożądanych.



**Uwagi dodatkowe**

Wnioskodawca do dokumentacji wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet® żel przedstawił analizę ekonomiczną oceniającą ww. produkt leczniczy stosowany w jednym z dwóch wnioskowanych wskazaniu. **W raz z wnioskiem nie przedstawiono analizy ekonomicznej oceniającej zastosowanie preparatu Daivobet® żel we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu miejscowym łuszczyca plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.** Pomimo przekazania informacji do podmiotu wnioskującego o niezgodnościach przedłożonych analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388) dokumentacja HTA nie została uzupełniona o analizę ekonomiczną w ww. wskazaniu.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>AAD 2009</b>	Menter A, Korman NJ, Elmets CA i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2009;60:643-59.
<b>Affleck 2011</b>	Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytto J. Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Jan;27(1):269-84.
<b>Augustin 2007</b>	Augustin M, Peeters P, Radtke M, Moehling U, Lapp C. Cost-Effectiveness Model of Topical Treatment of Mild to Moderate Psoriasis Vulgaris in Germany. <i>Dermatology</i> 2007;215:219–228.
<b>Augustin 2009</b>	Augustin M, Radtke M, Van Engen A, Ruedig C, Lapp C, Moehling U. Pharmacoeconomic model of topical treatment options of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. <i>JDDG</i> ; 2009 • 7:329–338
<b>AWMF 2011</b>	Update der evidenzbasierten S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; AWMF-Register Nr. 013/001 Klasse: S3
<b>BAD 2009</b>	British Association of Dermatologists oraz Primary Care Dermatology Society. Recommendations for initial management of psoriasis. [dostęp 14.03.2011].
<b>Bottomley 2007</b>	Bottomley JM, Auland ME, Morais J, et al. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. <i>Curr Med Res Opin</i> 2007; 23(8):1887-1901.
<b>Bottomley 2011</b>	Bottomley JM, Taylor RS, Rytto J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: A systematic review of direct and indirect evidence. <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> Vol. 27, No. 1, 2011, 251–268.
<b>Buckley 2008</b>	Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: A phase II study. <i>Dermatology</i> 2008;217:107-13.
<b>CDA 2009</b>	Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Lipiec 2009. [dostęp 14.03.2011].
<b>CPGC 2009</b>	Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian Guidelines for the Management of plaque Psoriasis, June 2009. <a href="http://www.dermatology.ca/psoriasisguidelines">http://www.dermatology.ca/psoriasisguidelines</a>
<b>DDG 2007</b>	Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. <i>Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft</i> . Supplement 3'2007 (Volume 5)
<b>DDG 2011a</b>	Wozel G, Klein E, Mrowietz U, et al. Scalp psoriasis. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2011;9(1):70-74.
<b>DDG 2011b</b>	Lietlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF – Register Nr. 013/001. Klasse: S3.
<b>Fleming 2010</b>	Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, parallel group, double-blind, exploratory study. <i>Eur J Dermatol</i> 2010; 20(4):465-471.
<b>FMSD 2005</b>	Finnish Medical Society Duodecim. Psoriasis. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005 May 25
<b>HAS 2009</b>	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Xamiol® 50 µg/0,5 mg/g gel. CIP: 389 697-1.
<b>Holm 2010</b>	The cost-effectiveness of a new gel formulation of calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of scalp psoriasis in Norway. <i>Value Health</i> 2010; 13(7):A399.
<b>Jemec 2008</b>	A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomised, double-blind, controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008.
<b>Jemec 2008</b>	A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomised, double-blind, controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008
<b>Klaber 2009</b>	Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-Leftick A, et al. Comparative effects of calcipotriol solution (50 micrograms/ml) and betamethasone 17-valerate solution (1 mg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> . 1994 Nov;131(5):678-83.
<b>Kragballe 2009</b>	Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> 2009.
<b>Langley 2011</b>	Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trials. <i>Dermatology</i> 2011;222:148-156.
<b>Łuczowska 2005</b>	Łuczowska M, Żaba R. Łuszczyca. <i>Przew Lek</i> 2005;7:38-49.
<b>Luger 2008</b>	A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the longterm management of scalp psoriasis. <i>Dermatology</i> 2008;217:321-8.
<b>McCormack</b>	Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate A Review of its Use in the Treatment of Psoriasis Vulgaris of the Trunk,

<b>2011</b>	Limbs and Scalp, Drugs 2011; 71 (6): 709-730.
<b>Mrowietz 2011</b>	Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients. J Dtsch Dermatol Ges. 2011; 9(10):825-31.
<b>Nedoszytko 2008</b>	Nedoszytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. Post Dermatol Alergol 2008; 25(1):20–33.
<b>Neneman-Hirsch 2011</b>	Anna Neneman-Hirsch. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń gónoustrojowych u chorych na łuszczycę. Poznań 2011
<b>Nockowski 2012</b>	Nockowski P. Łuszczyca – charakterystyka choroby, możliwości leczenia. Dolnośląskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Łuszczycę. Dostęp 27.12.2012 <a href="http://www.luszczyca.wroclaw.pl/publikacje.html">http://www.luszczyca.wroclaw.pl/publikacje.html</a>
<b>PTD 2012</b>	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. Przegl Dermatol 2012; 99:83-96.
<b>Reygagne 2005</b>	Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, de Waard-van der Spek FB, Acebes LO, Figueiredo A, Caputo R, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate shampoo 0.05% and calcipotriol solution 0.005%: a randomized comparison of efficacy and safety in sub-jects with scalp psoriasis. J Dermatolog Treat. 2005 Feb;16(1):31-6.
<b>Shikiar 2006</b>	Shikiar R, Willian MK, Okun MM, et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life Outcomes. 2006 Sep 27;4:71.
<b>SIGN 2010</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121) [dostęp 14.03.2011].
<b>SMC 2009</b>	Scottish Medicine Consortium. Calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol®). SMC Advice No. 559/09; 2009.
<b>Szepietowski 2011</b>	Szepietowski J, Kaszuba A, Chodorowska G, Adamski Z, Reich A: Miejsce preparatu złożonego kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w maści w leczeniu zewnętrznym łuszczycy: opinia ekspercka. Dermatol Klin 2011; 13: 119-125
<b>Tyring 2008</b>	Calcipotriene/betamethasone dipropionate gel compared to gel vehicle in treating scalp psoriasis in Hispanic/Latino and black/African American patients. J Am Acad Dermatol 2008.
<b>van de Kerkhof 2009</b>	Van de Kerkhof P, Hoffmann V, Anstey A, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone in the treatment of scalp psoriasis compared to its active ingredients in the same vehicle. Br J Dermatol 2009.
<b>Zawirska 2010</b>	Zawirska A, Kubisiak-Michalska A, Adamski Z. Zastosowanie propionianu klobetazolu w leczeniu łuszczycy głowy owłosionej – doświadczenia własne. Przegl Dermatol 2010;97:48-52.

## Korespondencja

Lp.	Temat	Nr rejestru	Data pisma
1	Zlecenie MZ w sprawie kwalifikacji świadczenia	MZ-PLR-460-14222-3/JA/12	2012-11-29
2	Prośba o opinię, ██████████	AOTM-DS-4350-04(2)/UC/2012	2012-12-11
3	Prośba o opinię, ██████████	AOTM-DS-4350-04(3)/UC/2012	2012-12-11
4	Prośba o opinię, ██████████	AOTM-DS-4350-04(4)/UC/2012	2012-12-11
5	Prośba o opinię, ██████████	AOTM-DS-4350-04(5)/UC/2012	2012-12-11
6	Prośba o opinię, ██████████	AOTM-DS-4350-04(6)/UC/2012	2012-12-11
7	Prośba o dane NFZ	AOTM-DS-4350-04(7)/UC/2012	2012-12-11
8	Do MZ ws. min. wymagań	AOTM-DS-4350-04(8)/AW/2012	2012-12-12
9	Informacja o opłacie za AWA	AOTM-OT-079-30(1)/JC/2011	2012-12-12
10	MZ – wezwanie do uzupełnienia	MZ-PLR-460-17302-1/JA/12	2012-12-13
11	MZ – odpowiedź LeoPharma	Nr. sekretariatu 6859	2012-12-27
12	██████ ████████ ████████ - opinia	Nr sekret. 7	2013-01-02
13	Do Leo Pharma ws. zaczernień	AOTM-DS-4350-04(14)/AW/2012	2013-01-07
14	██████ ████████ ████████ - opinia	Nr sekretariatu 29	2013-01-02
15	MZ przekazanie uzupełnień	Nr. sekr 152	2012-01-09

<b>Lp.</b>	<b>Temat</b>	<b>Nr rejestru</b>	<b>Data pisma</b>
16	██████████	Nr. sekr. 202	2013-01-11
17	██████████	Nr sekretariatu 214	2013-01-11
18	NFZ - odpowiedź	NFZ/CF/DGL/2013/0015/W/01154/ALA	2013-01-22

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz,
- Zal. 2. ChPL – Daivobet®,
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego – Daivobet® żel,
- Zal. 4. Analiza kliniczna – Daivobet® żel,
- Zal. 5. Analiza ekonomiczna – Daivobet® żel,
- Zal. 6. Analiza wpływu na budżet płatnika – Daivobet® żel,
- Zal. 7. Analiza racjonalizacyjna – Daivobet® żel.
- Zal. 8. Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA – Daivobet® żel uzupełnienie D. Golicki, I. Dworakowska, M. Niewada, HealthQuest Warszawa grudzień 2012.