



## Rekomendacja nr 130/2014

z dnia 26 maja 2014 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet, żel, 30 g; Daivobet, żel, 60 g, 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**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją Daivobet, żel, 30 g, EAN 5909990948376; Daivobet, żel, 60 g, EAN 5909990948383, 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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, 50 mcg + 0,5 mg/g, 30g, EAN 5909990948376, we wskazaniach:

- leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych,
  - miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy,
- w ramach nowej grupy limitowej, z dostępnością w aptece na receptę, z odpłatnością 30%.

Wyniki zidentyfikowanych pierwotnych wielośrodkowych badań z randomizacją wskazują, że skuteczność wnioskowanej technologii jest wyższa w porównaniu z komparatorami, tj. składnikami ocenianego lekustosowanymi w monoterapii. Następuje redukcja zmian łuszczycowych i podwyższenie jakości życia pacjenta przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa

Wnioskowana technologii jest efektywna kosztowo, a zaproponowany instrument podziału ryzyka akceptowalny.

#### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel , 50 mcg + 0,5 mg /g, 30g,



5909990948376; Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, 50 mcg + 0,5 mg /g, 60g, 5909990948383 we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych; miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, wnosi o (utworzenie nowej grupy limitowej [redacted]), z deklarowanym [redacted] poziomem odpłatności oraz zaproponował cenę zbytu netto dla opakowania 30 g – [redacted] oraz dla 60 g – [redacted].

## Problem zdrowotny

Łuszczycę (*psoriasis*) definiuje się jako niezakaźną chorobę grudekwo-łuszczającą, związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze. Choroba objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, brunatno-czerwonych blaszek, o drobнопłatkowej łuszczącej powierzchni, początkowo drobnych, z czasem zlewających się w blaszki szerzące się obwodowo. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, uogólniać się na tułów, a także pokrywać znaczne obszary skóry. Zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszczycę sięga 50-80% przypadków.

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

- łuszczycę zwykłą (łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*),
- 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.

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczycza plackowata, stanowiąca 80-90% przypadków.

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 rozpowszechnienie łuszczycy wynosi poniżej 1%. W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 %.

Łuszczycza 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.

Łuszczycę można klasyfikować jako łagodną (tzn. o niewielkim nasileniu wyrażonym wskaźnikiem PASI < 10 pkt, zajmującą < 10% powierzchni skóry oraz niepowodująca znacznego obniżenia jakości życia – wskaźnik DLQI < 10 pkt) i umiarkowaną 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).

Leczenie łuszczycy zwykłej obejmuje trzy linie:

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

## Opis wnioskowanego świadczenia

Preparat złożony Daivobet w postaci żelu zawiera kalcypotriol 50 mcg + dipropionian betametazonu 0,5 mg/g. Kalcypotriol normalizuje funkcjonowanie naskórka (indukcja różnicowania i hamowanie proliferacji keratynocytów) oraz zmniejsza stan zapalny. Dipropionian betametazonu działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwiężajaco na naczynia krwionośne i immunosupresyjnie.

Zarejestrowane wskazania dla produktu leczniczego Daivobet żel obejmują: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, z którymi zgodne są wskazania wnioskowane.

Daivobet żel należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. 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 produktem leczniczym Daivobet żel.

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.

## Alternatywna technologia medyczna

Jako aktywne komparatory dla preparatu złożonego Daivobet (kalcypotriol + betametazon) w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą łagodną do umiarkowanej skóry gładkiej, w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano substancje czynne należące do tej samej grupy co składniki produktu leczniczego Daivobet, tj. kalcypotriol i inne analogi wit. D oraz betametazon i inne silne kortykosteroidy, stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Pominięto refundowane: hydrokortyzon i klobetazol, które uwzględniono jednak następnie, jako jedyne, w analizie ekonomicznej, dokonując dodatkowego przeszukania badań pierwotnych i porównania pośredniego (wykonano porównanie pośrednie z klobetazolem poprzez kalcypotriol; dla hydrokortyzonu założono ostatecznie skuteczność porównywalną z klobetazolem), przy czym tylko w przypadku wskazania: łuszczycy owłosionej skóry głowy.

W świetle odnalezionych wytycznych klinicznych, według których największe zastosowanie, zarówno w przypadku łagodnej i umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej, jak i łuszczycy skóry owłosionej głowy, mają miejscowe analogi witaminy D oraz kortykosteroidy, aplikowane osobno lub w skojarzeniu, wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Mając jednak na uwadze opinie ankietowanych ekspertów oraz stan finansowania ze środków publicznych leków przeciwłuszczycowych w Polsce, głównymi komparatorami dla ocenianej technologii powinny być miejscowe kortykosteroidy, takie jak: hydrokortyzon, flutykazon oraz klobetazol.

## Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki przeglądu systematycznego, do którego włączono 9 badań RCT, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego CAL/BMD w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz skóry gładkiej (3 badania), w porównaniu do terapii analogami wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol) oraz silnymi sterydami (betametazon) lub braku leczenia (placebo).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z żadnym z komparatorów, który jest refundowany; nie podjęto jednak, w ramach analizy klinicznej, próby przeprowadzenia porównania pośredniego. W związku z powyższym analiza kliniczna nie spełnia minimalnych wymagań dla analizy klinicznej, zgodnie z Rozporządzeniem ws minimalnych wymagań.

Wnioskodawca podjął natomiast próbę porównania pośredniego na potrzeby AE - wykonał dodatkowe wyszukanie badań pierwotnych w celu pośredniego porównania skuteczności klinicznej CAL/BMD z refundowanymi steroidami, jednak jedynie we wskazaniu: łuszczyca owłosionej skóry głowy. Należy jednocześnie podkreślić, że 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 stwierdzono heterogeniczność uwzględnionych w porównaniu badań. Uzyskana w wyniku porównania pośredniego różnica pomiędzy badanymi lekami w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza była nieistotna statystycznie, choć wynik wskazuje na tendencję do uzyskiwania lepszej skuteczności terapii preparatem CAL/BMD w porównaniu z CLO (RR=1,757 (95%CI: 0,969; 3,186)).

W ramach procesu analitycznego w Agencji, nie odnaleziono innych badań dla klobetazolu w populacji pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z preparatem CAL/BMD. Nie odnaleziono także badań dla flutykazonu czy hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy oraz klobetazolu, flutykazonu czy hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczyką skóry gładkiej umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z preparatem CAL/BMD.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy, pochodzą z badań z randomizacją o niskiej, średniej i wysokiej wiarygodności. Efekt kliniczny terapii oceniano poprzez ocenę nasilenia objawów łuszczyki w ocenie badacza (IGA/IAGI) i pacjenta (PGA/PAGI), a także na podstawie indeksu TSS oraz PASI, odpowiednio dla owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej.

W przypadku owłosionej skóry głowy, kliniczną odpowiedź na leczenie (brak zmian lub zmiany bardzo łagodne) w ocenie lekarza i pacjenta, istotnie częściej obserwowano w grupie pacjentów stosujących preparat złożony CAL/BMD w porównaniu zarówno do monoterapii BMD w 8 tyg. obserwacji (IGA/IAGI – RR = 1,12 (95%CI: 1,06; 1,18); PGA/PAGI – RR = 1,13 (95% CI: 1,07; 1,19)), jak i CAL w 8 (IGA/IAGI – dla CAL qd: RR = 1,74 (95% CI: 1,42; 2,13), dla CAL bid: RR = 2,18 (95% CI: 1,62; 2,94); PGA/PAGI – dla CAL qd: RR = 1,66 (95% CI: 1,50; 1,85); dla CAL bid: RR = 2,40 (1,82; 3,15)) i 52 tyg. okresie obserwacji (IGA/IAGI – RR = 1,57 (95% CI: 1,38; 1,77); PGA/PAGI – 1,52 (95% CI: 1,36; 1,69)). Potwierdzenie lepszej skuteczności CAL/BMD wyraża się także w większej, niż w przypadku BMD czy CAL, redukcji objawów łuszczyki (rumień, naciek, złuszczenie) wyrażonej w skali TSS.

Jakość życia pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu *Ortonne 2009*. Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w obu grupach CAL/BMD oraz CAL odnotowano istotną statystycznie poprawę wg Skindex-16 w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia. W przypadku komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36, istotną statystycznie poprawę w stosunku do wartości początkowych obserwowano po 8 tygodniach dla terapii CAL/BMD, w przypadku CAL bid poprawa nie osiągnęła IS. W przypadku komponenty psychicznej, istotną statystycznie poprawę w stosunku do wartości początkowych obserwowano po 2, 4 i 8 tygodniach dla terapii CAL/BMD oraz po 8 tygodniach dla CAL bid. Średnie zmiany użyteczności względem wartości wyjściowych były po 8 tyg. IS dla obydwu grup. Różnice między grupami nie były IS.

W badaniach *Fleming 2010*, *Menter 2013* oraz *Langley 2011*, dotyczących leczenia skóry gładkiej, w 8 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano IS wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie CAL/BMD w porównaniu z monoterapią BMD oraz analogami wit. D<sub>3</sub> – CAL i TAC, zarówno w ocenie badacza, jak i pacjenta (IGA/IAGI – dla BMD: RR = 1,39 (95% CI: 1,13; 1,71); dla CAL: RR = 2,13 (95% CI: 1,42; 3,17); dla TAC: RR = 2,22 (95% CI: 1,56; 3,18); PGA/PAGI – dla TAC: RR = 1,88 (95% CI: 1,33; 2,65)). Odsetek pacjentów uzyskujących wynik PASI 75 po 8 tygodniach, również był IS wyższy w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu do BMD i CAL (dla BMD: RR = 1,18 (95% CI: 1,02; 1,38);

dla CAL: RR = 1,98 (95% CI: 1,44; 2,73)); w przypadku porównania z TAC, różnica wypadła na korzyść CAL/BMD, ale bez istotności statystycznej.

Jakość życia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej oceniano w badaniu *Menter 2013*, w którym zastosowano kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia chorych - DLQI. Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie CAL/BMD odnotowano większą poprawę stanu zdrowia wg kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do grup BMD i CAL. Odnotowane zmiany osiągnęły minimalne klinicznie istotne wartości (poprawa o co najmniej 5 punktów) w grupie pacjentów stosujących CAL/BMD oraz CAL po 4 i 8 tygodniach leczenia oraz w grupie BMD po 8 tygodniach leczenia. Średnia zmiana była istotnie większa w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu z grupą BMD zarówno po 4, jak i 8 tyg. leczenia. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupą stosujących preparat złożony a kalcypotriol.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z CHPL produktu leczniczego Daivobet żel (na dzień 22.10.2013), w badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowano u 8% pacjentów leczonych produktem złożonym; z reguły były one łagodne i obejmowały głównie reakcje skórne. Działaniem niepożądanym występującym często ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) był świąd; niebyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ) – podrażnienie oczu, zaostrenie łuszczycy, 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 placebo, terapię CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza uczuciem pieczenia, była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych – istotnie statystycznie.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między terapią CAL/BMD a BMD w zakresie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych. Za wyjątkiem świądu i podrażnienia skóry, większość zdarzeń niepożądanych częściej pojawiała się w grupie BMD.

W porównaniu do grup leczonych analogami wit. D<sub>3</sub>, u pacjentów stosujących CAL/BMD rzadziej obserwowano zdarzenia niepożądane, także w długim 52 tyg. okresie obserwacji. W przypadku ZN łącznie, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych, rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych różnice względem CAL qd, CAL bid, w krótkim i długim okresie były IS. Poza tym, uczucie pieczenia występowało IS rzadziej w porównaniu z CAL qd w 8 tyg. okresie obserwacji, a podrażnienie skóry – IS rzadziej niż CAL qd w 8 i 52 tyg. okresie obserwacji.

Dla wskazania łuszczycy skóry gładkiej, w wyniku zestawienia wyników z PLA terapią CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza zdarzeniami niepożądanymi zw. z leczeniem łącznie, w 1 badaniu (5,0% vs 4,2%) oraz podrażnieniem skóry, także w 1 badaniu (3,3% vs 1,1%), była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: ZN łącznie, reakcji w obrębie zmian chorobowych, świądu – istotnie statystycznie.

W porównaniu do BMD stosowanie CAL/BMD wiąże się z częstszym występowaniem: ZN łącznie, świądu, rumienia, suchości skóry, uczucia pieczenia, uczucia pieczenia oraz bólu w miejscu aplikacji, kontaktowego zapalenia skóry, wysypki plamiastej oraz zawrotów głowy. Rzadziej natomiast zaobserwowano: ciężkie ZN, zaostrenie łuszczycy, łysienie, infekcje, reakcje w miejscu zmian chorobowych, podrażnienie skóry. Żadna z różnic nie osiągnęła IS.

W porównaniu do analogów wit. D<sub>3</sub>, stosowanie CAL/BMD wiąże się z częstszym występowaniem: infekcji i podrażnienia skóry (względem TAC), uczucia pieczenia (względem CAL) oraz suchości skóry (względem CAL i TAC). Pozostałe obserwowane ZD występowały w grupach CAL/BMD rzadziej niż w przypadku CAL lub TAC, w tym dla: ZN łącznie oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych (względem TAC) – istotnie statystycznie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

#### Łuszczyca plackowata umiejscowiona na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy

Wnioskodawca dla ocenianego wskazania nie przedstawił analizy ekonomicznej dla właściwego produktu leczniczego Daivobetu w postaci żelu.

Wnioskodawca wyjaśnia, iż: „Analiza ekonomiczna dotycząca wskazania łuszczyca plackowata (określenie stosowane wymiennie z łuszczyca zwykła) o przebiegu łagodnym do umiarkowanego dla połączenia betametazonu z kalcypotriolem (w formie maści) była przedmiotem oceny AOTM w marcu 2012 roku (patrz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14 z dnia 26 marca 2012 r.). Ze względu na mniejsze przeciętne zużycie żelu w porównaniu z maścią (a więc mniejsze koszty leczenia; wg. danych duńskiego Ministerstwa Zdrowia za rok 2011 zużycie preparatu Daivobet w żelu na skórę gładką wyniosło 86 g na pacjenta na rok, podczas gdy zużycie preparatu Daivobet w maści wyniosło 150 g na pacjenta na rok) oceniana przez AOTM analiza powinna w sposób wystarczający odnosić się do tematu wskazania „skóra nieowłosiona”.

W związku z powyższym Agencja nie jest w stanie ustalić: opłacalności ocenianego produktu leczniczego, oszacowania ceny progowej zbytu netto, maksymalnego poziomu ceny ustalonego zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji we wskazaniu „miejscowe leczenie łuszczyca plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy”.

#### Łuszczyca owłosionej skóry głowy

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie Daivobetu (kalcypotriol + betametazon) ze stosowaniem hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz brak możliwości porównania pośredniego, wnioskodawca uznał, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu. Wnioskodawca podkreśla, iż: „hydrokortyzon określany jest jako steroid o słabym do średniego działaniu natomiast klobetazol należy do steroidów o silnym działaniu, tym samym założenie o takiej samej skuteczności hydrokortyzonu jak klobetazolu wydaje się być założeniem konserwatywnym”.

W związku z powyższym przy interpretacji wyników należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ należy mieć na uwadze, że oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy oparte są o założenie, a nie rzeczywiste dowody naukowe. Utworzony sztucznie na potrzebę analizy komparator „steroid” cechuje się danymi kosztowymi dla produktu leczniczego hydrokortyzon, natomiast wynikami zdrowotnymi dla produktu leczniczego klobetazol.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii preparatem Daivobet żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczyca skóry owłosionej, w porównaniu ze steroidami refundowanymi w Polsce. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów-użyteczności, a porównywanymi interwencjami były Daivobet żel oraz utworzony sztucznie na potrzebę analizy komparator „steroid”, cechujący się danymi kosztowymi dla produktu leczniczego hydrokortyzon, natomiast wynikami zdrowotnymi dla produktu leczniczego klobetazol.

Uwzględniono koszty leków i koszty wizyt ambulatoryjnych w poradni dermatologicznej. Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa.

Ograniczeniem analizy jest brak badań hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, które umożliwiłyby porównanie leku z klobetazolem lub preparatem Daivobet. Tym samym uznano, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu.

W ramach porównania pośredniego skuteczności Daivobetu z klobetazolem, poprzez wspólny komparator, jakim jest kalcypotriol, wnioskodawca uzyskał nieistotnie statystycznie  $RR = 1,757$  (95%  $CI = 0,969 - 3,186$ ) dla punktu końcowego, jakim jest odpowiedź na leczenie w skali IGA po 4 tygodniach. W związku z tym Agencja uznała za zasadne przeprowadzenie porównania użyteczności kosztów dla CAL/BMD w stosunku do komparatora „steroid”, gdzie skuteczność tego drugiego wyliczono na podstawie górnej i dolnej granicy przedziału ufności z porównania pośredniego.

[REDAKCYJNE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w związku z tym zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto dla każdego opakowania Daivobetu (CAL/BMD), tak aby różnica między współczynnikami kosztów-użyteczności dla Daivobetu i steroidu wynosiła zero.

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Daivobet żel w leczeniu łuszczycy zwykłej w perspektywie 2 kolejnych lat. Osobno analizowano obciążenia pacjentów wynikające ze współpłacenia za lek.

[REDAKCYJNE]

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: brak refundacji produktu leczniczego Daivobet, żel (kalcypotriol i betametazon) w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

[REDAKCYJNE]

Wnioskodawca założył, że populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku w wariantie podstawowym będzie wynosić [REDAKCYJNE] w 1 roku refundacji oraz [REDAKCYJNE] w drugim roku.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Ograniczeniem analizy jest przyjęte uproszczenie wymiany preparatów.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Daivobetu w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie NFZ [REDAKCYJNE] w 1. roku i o ok. 20,26 mln zł w 2. roku refundacji. W [REDAKCYJNE] koszty ponoszone w perspektywie NFZ będą [REDAKCYJNE] w 1. roku i [REDAKCYJNE] w 2 roku refundacji. Z perspektywy pacjenta koszty [REDAKCYJNE] w 1 roku i [REDAKCYJNE] w 2. roku refundacji.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Daivobetu, koszty ponoszone w perspektywie NFZ będą [REDAKCYJNE] wariant minimalny [REDAKCYJNE] wariant maksymalnym w 1. roku refundacji. W 2. roku refundacji koszty [REDAKCYJNE] wariant minimalny i o [REDAKCYJNE] wariant maksymalny.



koszty ponoszone przez NFZ w 1. roku refundacji w wariancie minimalnym i w wariancie maksymalnym. W 2. roku refundacji będzie wynosił odpowiednio

Z perspektywy pacjenta w 1. roku w wariancie minimalnym będzie wynosił , natomiast w wariancie maksymalnym . W 2. roku refundacji będzie wynosił odpowiednio

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Ze względu na brak zidentyfikowanych możliwości uwolnienia środków z grupy leków stosowanych w leczeniu populacji docelowej, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup terapeutycznych,

Analizę przeprowadzono w wariancie minimalnym, w którym przyjęto, że koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% w porównaniu do oszacowanego kosztu refundacji . (niższa z kwot), oraz wariancie maksymalnym, zakładającym 25% redukcję kosztu refundacji . (wyższa z kwot).

Obniżenie o min. 25% limitu refundacyjnego w grupie litowej dla , w związku z objęciem refundacją generyków spowoduje uwolnienie środków na poziomie rocznie.

Zaproponowany mechanizm pozwoli na redukcję kosztów refundacji znacznie przekraczającą wzrost kosztów wynikających z wprowadzenia do refundacji preparatu Daivobet żel, oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 11 dokumentów dotyczących stosowania wnioskowanego leku we wskazaniach stanowiących przedmiot rozpatrywanego wniosku, z których 2 dotyczyły bezpośrednio produktu leczniczego Daivobet w postaci żelu (*Dauden 2014* oraz *Prescrire 2011*), 1 - produktu leczniczego Daivobet w postaci maści (*Prescrire 2005*), pozostałe zaś odnosiły się do leczenia miejscowego łuszczycy.

Z wyjątkiem rekomendacji wydanych przez *Prescrire*, wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania produktu złożonego, zawierającego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, skojarzenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu lub skojarzenia analogu wit. D z glikokortykosteroidem, ze względu na wyższą skuteczność niż monoterapia jednym ze składników. Większość rekomenduje stosowanie tej opcji w I linii leczenia, poza NICE, który zaleca stosowanie w III linii leczenia łuszczycy skóry gładkiej (po niepowodzeniu leczenia skojarzonego silnym kortykosteroidem oraz witaminą D<sub>3</sub> lub analogiem witaminy D<sub>3</sub> w I linii oraz witaminą D<sub>3</sub> lub analogiem witaminy D<sub>3</sub> w monoterapii w II linii) w przypadku niemożności zastosowania silnego kortykosteroidu dwa razy dziennie lub smoły węglowej, lub gdy pojedyncza aplikacja wpłynie na poprawę *compliance* oraz w II linii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (po niepowodzeniu leczenia silnym kortykosteroidem).

Według *Prescrire* nie ma niepodważalnych dowodów na przewagę Daivobet w postaci żelu, jak i maści, nad monoterapią kalcypotriolem lub betametazonem.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą produktu leczniczego Daivobet w żelu, wydaną przez francuski HAS w 2010 r. Rekomendacja pozytywnie odnosiła się do finansowania ocenianego leku w zarejestrowanych wskazaniach, tj. miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, a poziom refundacji ustalono na 65%.

Ponadto, odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla preparatu Xamiol, który ma identyczny skład i postać, ale jest zarejestrowany tylko w łuszczycy skóry owłosionej głowy. Dokumenty SMC 2009 oraz HAS 2009 zalecają włączenie produktu do refundacji.

W analizie wnioskodawcy zamieszczono także 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące preparatów kalcypotriol/betametazon w postaci maści (SMC, HAS, PBAC, PTAC), dodatkowo odnaleziono także kanadyjską (CED). Wszystkie są pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20536-2/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Daivobet, żel, 30 g, EAN 5909990948376; Daivobet, żel, 60 g, EAN 5909990948383, 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 147/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum) (kod EAN: 5909990948376) we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych; miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy oraz 148/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Daivobet

(calcipotriolum+betamethasonum) (kod EAN: 5909990948383) we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych; miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum) (kod EAN: 5909990948376) we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych; miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum) (kod EAN: 5909990948383) we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych; miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
3. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu produktu leczniczego Daivobet (kalcypotriol + betametazon) we wskazaniu: Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Analiza weryfikacyjna: AOTM-OT-4350-7/2014.