

**Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon)
w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy**
Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

LEO Pharma Sp. z o.o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
Tel.: (+48) 22 244 18 40
Fax: (+48) 22 244 18 41
<http://www.leo-pharma.com>

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Małgorzata Domżał-Bocheńska
RA & PV Manager
LEO Pharma
E-mail: malgorzata.domzal-bochenska@leo-pharma.com
Tel. kom. +48 512 386 481

Niniejszy dokument zawiera zaktualizowaną analizę ekonomiczną złożoną przez zlecniodawcę w ramach wniosku o refundację preparatu Daivobet® żel, który uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko nr 39/2013 oraz nr 40/2013) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (rekomendacja nr 25/2013).

Zakres aktualizacji:

- aktualizacja danych kosztowych,
- prezentacja wyników analizy w oparciu o aktualne dane kosztowe.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
SKRÓTY I AKRONIMY	6
STRESZCZENIE	7
1 CEL ANALIZY	9
2 METODY	10
2.1 Strategia analityczna	10
2.2 Populacja	10
2.3 Perspektywa analizy.....	10
2.4 Horyzont czasowy analizy	10
2.5 Technika analityczna.....	10
2.6 Model.....	10
2.7 Ocena wyników zdrowotnych.....	13
2.7.1 Skuteczność terapii.....	13
2.7.2 Nawrót łuszczycy po zastosowaniu leczenia zewnętrznego.....	16
2.7.3 Użyteczności stanu zdrowia	18
2.8 Ocena kosztów.....	19
2.8.1 Koszt nabycia steroidów	19
2.8.2 Zużycie steroidów	22
2.8.3 Koszt nabycia substancji czynnych w leczeniu systemowym.....	22
2.8.4 Leczenie biologiczne	26
2.8.5 Koszt wizyt.....	26
2.9 Dyskontowanie.....	26
2.10 Walidacja modelu.....	26
2.10.1 Walidacja wewnętrzna.....	26
2.10.2 Walidacja konwergencji	27
2.10.3 Walidacja zewnętrzna	27
2.11 Analiza wrażliwości.....	27
3 WYNIKI	29

3.1	Scenariusz podstawowy	29
3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	31
4	OGRANICZENIA	41
5	DYSKUSJA	42
5.1	Dostępne dane. Metody	42
5.2	Wyniki	42
5.3	Wyniki innych analiz	43
6	WNIOSKI KOŃCOWE	45
7	ANEKS	46
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	46
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności	54
7.3	Dane dotyczące kosztów	61
7.4	Metodyka wyszukiwania badań klobetazolu i hydrokortyzonu	62
SPIS TABEL		70
SPIS RYCIN		72
PIŚMIENNICTWO		73

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
95%CI	95% przedział ufności
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
GSS	skala odpowiedzi na leczenie (ang. <i>global severity score</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IGA	odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (ang. <i>Investigator Global Assessment</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	indeks do oceny stopnia nasilenia procesu chorobowego łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania preparatu Daivobet® w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w porównaniu ze steroidami.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej – NFZ oraz pacjenta). Wykorzystano model leczenia łuszczycy skóry owłosionej, przygotowany na potrzeby węgierskiego systemu opieki zdrowotnej.

Zbudowany na zasadzie łańcuchów Markowa model uwzględniał stosowanie 4 linii leczenia oraz dwa stany zdrowia - odpowiedź na leczenie i brak odpowiedzi na leczenie. Oprócz stosowania porównywanych leków dopuszczono stosowanie terapii systemowej. Koszty i efekty zdrowotne analizowano w rocznym horyzoncie czasowym przy cyklu modelu trwającym 1 miesiąc (28 dni). Dane o skuteczności terapii zaczerpnięto z badań klinicznych. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na roczny horyzont czasowy nie przeprowadzono dyskontowania. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.

Wyniki

Z perspektywy NFZ koszt uzyskania jednego QALY wyniósł [REDAKTOWANE] i jest niższy niż ustalony próg uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Cena zbytu netto preparatu Daivobet® żel, przy której wartość ICUR osiąga wartość tego progu to [REDAKTOWANE] zł odpowiednio za opakowanie 30 g i 60 g.

Z perspektywy połączonej roczny koszt leczenia pacjenta stosującego preparat Daivobet® jest większy [REDAKTOWANE] w porównaniu kosztem leczenia innymi steroidami, przy jednoczesnym zysku [REDAKTOWANE]

Wnioski

Wyniki analizy wskazują na użyteczność kosztową preparatu Daivobet® żel w porównaniu do obecnie refundowanych steroidów w postaci umożliwiającej zastosowanie na owłosioną skórę głowy, tj. klobetazolu i hydrokortyzonu.

Słowa kluczowe

Łuszczyca skóry owłosionej, kalcypotriol, betametazon, Daivobet[®], analiza efektywności kosztów, analiza użyteczności kosztów

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii preparatem Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej, w porównaniu ze steroidami refundowanymi w Polsce.

W Tab. 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1
Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

Element PICO	Definicja
Populacja	pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy
Interwencja	Daivobet® (kalcypotriol/betametazon) w żelu stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Komparatory	refundowane steroidy stosowane w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, tj. hydrokortyzon i klobetazol
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• koszt całkowity terapii (zł)• lata życia skorygowane o jakość (QALY)• efektywność kosztowa (zł/QALY)

2 METODY

2.1 Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu ekonomicznym leczenia łuszczycy skóry owłosionej głowy dostarczoną przez zleceniodawcę, z uwzględnieniem skuteczności leków oszacowanej na podstawie przeglądu systematycznego oraz polskich danych kosztowych.

2.2 Populacja

Populację badaną będą stanowili pacjenci z łuszczycą skóry owłosionej głowy.

2.3 Perspektywa analizy

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Będą brane pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analizy ekonomicznej określonymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 zaplanowano wykonanie analizy z perspektywy połączonej. Analiza ta zostanie wykonana pod warunkiem zidentyfikowania kosztów leczenia obciążających pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Jeden cykl trwał miesiąc (28 dni).

2.5 Technika analityczna

Zostanie przygotowane zestawienie kosztów i konsekwencji oraz przeprowadzona analiza użyteczności kosztów. Miarą efektów w analizie użyteczności kosztów będą lata życia skorygowane o jakość (inaczej – lata życia w pełnym zdrowiu, QALY).

2.6 Model

Analiza została wykonana za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę analizy, stworzonego w programie MS Office® Excel. Zbudowany na zasadzie łańcuchów Markowa model uwzględniał trzy stany zdrowia: odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie i nawrót choroby a także stosowanie 4 linii leczenia. Oprócz stosowania porównywanych leków dopuszczono stosowanie terapii systemowej oraz leczenia biologicznego. Założono, że 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 ≥ 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 systematycznego wyszukiwania.

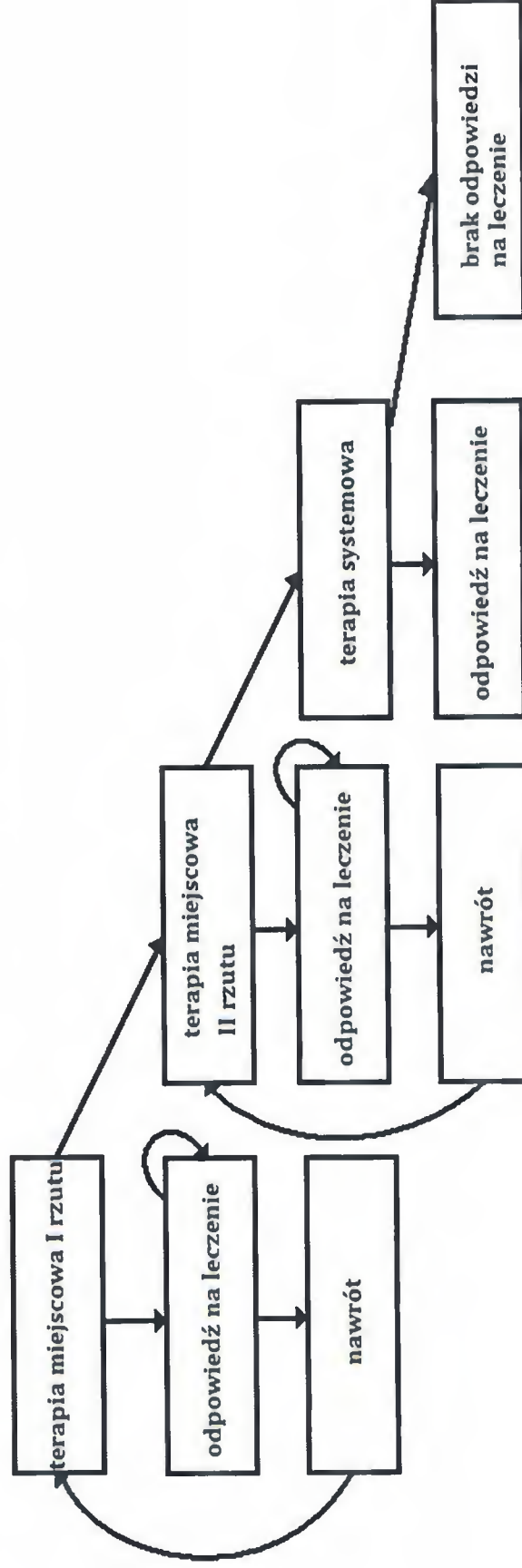
Długość cyklu wynosiła 4 tygodnie. W modelu założono występowanie 12 cykli leczenia.

W modelu założono, że:

- leczenie łuszczycy 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. W modelu szacowano QALY, koszty oraz współczynnik ICUR.

Ryc. 1
Struktura modelu (z pominięciem terapii biologicznej z uwagi na brak refundacji w Polsce).



2.7 Ocena wyników zdrowotnych

2.7.1 Skuteczność terapii

Obecnie refundowane preparaty zawierające steroidy w postaci umożliwiającej zastosowanie na owłosioną skórę głowy to Laticort® (hydrokortyzon w płynie) oraz Dermovate® (klobetazol w płynie).

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących preparat Daivobet® w żelu ze steroidami refundowanymi w Polsce.¹ Z tego względu wykonano dodatkowe wyszukiwanie badań klinicznych dotyczących tych dwóch preparatów. Metodę wyszukiwania badań zamieszczono w aneksie (7.4).

Skuteczność preparatu Daivobet® przyjęto za wyniki badania klinicznego dla populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, w którym porównywano preparat Daivobet® z kalcyptriolem. Badanie to umożliwia wykonanie porównania pośredniego przez kalcyptriol 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. Różnica pomiędzy badanymi lekami była nieistotna statystycznie, choć wynik wskazuje na tendencję do uzyskiwania lepszej skuteczności w terapii preparatem Daivobet® (Tab. 2). Na podstawie uzyskanych wyników oszacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie ze sposobem opisanym w publikacji Bottomley 2011² (Tab. 3). Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) określona jako brak objawów lub objawy bardzo łagodne.*

Tab. 2
Skuteczność leczenia łuszczycy skóry owłosionej preparatem Daivobet® i klobetazolem: odpowiedź na leczenie w skali IGA po 4 tygodniach leczenia.

Badanie	Daivobet®/klobetazol		Kalcyptriol w płynie		RR (95%CI)	RD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego
	n/N	%	n/N	%			
Kragballe 2009 ³	114/207	55,1	19/105	18,1	3,04 (1,99; 4,66)	0,37 (0,27; 0,47)	RR=1,757 (0,969; 3,186) RD=0,16 (-0,02; 0,34)
Reygagne 2005 ⁴	38/76	50	22/76	28,4	1,73 (1,14; 2,62)	0,21 (0,06; 0,36)	

* Dokładniejszy opis skali zamieszczono w analizie klinicznej dla preparatu Daivobet® żel.1

Tab. 3
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie.

Substancja czynna/preparat	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie [%]
Daivobet® żel	55,1 95%CI: 48,2; 61,7
Klobetazol	31,36 95%CI: 22,04; 42,47

Obecnie refundowane preparaty, które mogą być zastosowane w terapii systemowej pacjentów z łuszczycą to preparaty zawierające: acytretynę, metotreksat, cyklosporynę. U pacjentów leczonych systemowo z powodu łuszczycy skóry głowy zmiany występują również na skórze nieowłosionej. Tym samym przyjęto założenie, że skuteczność leczenia łuszczycy skóry (bez podania informacji o lokalizacji zmian) będzie odpowiadała skuteczności leczenia pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy. We włączonych badaniach skuteczne leczenie określono jako PASI 75 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), tj. redukcję zmian łuszczycowych o 75%. Indeks PASI⁵ służy do oceny nasilenia zmian w łuszczycy zwyczajnej. Wskaźnik ten obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszczenie, naciek zapalny w skali 5 stopniowej.

Dane dotyczące skuteczności substancji stosowanych w terapii systemowej wyszukano na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych. Wykonano również wyszukiwanie najnowszych badań w bazie MEDLINE z zastosowaniem nazwy substancji i filtru dla badań randomizowanych dostępnego na stronie PubMed. Poszukiwano badań randomizowanych, w których:

- brali udział pacjenci z łuszczycą zwyczajną o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;
- opisano wyniki skuteczności w postaci wskaźnika PASI 75;
- raportowano wyniki dla okresu czasu do 24 tygodni;
- porównywano leki bezpośrednio, a w przypadku braku takich badań z interwencją dającą możliwość wykonania porównania pośredniego pomiędzy lekami stosowanymi w terapii systemowej.

Odnalezione badania spełniające kryteria zamieszczono w Tab. 4.

Skuteczność metotreksatu i cyklosporyny określono na podstawie dwóch RCT bezpośrednio porównujących oba leki. Na podstawie wyników metaanalizy badań a także metaanalizy grup stosujących cyklosporynę zgodnie ze sposobem opisanym w publikacji Bottomley 2011 określono skuteczność obu leków (Ryc. 2, Ryc. 3).²

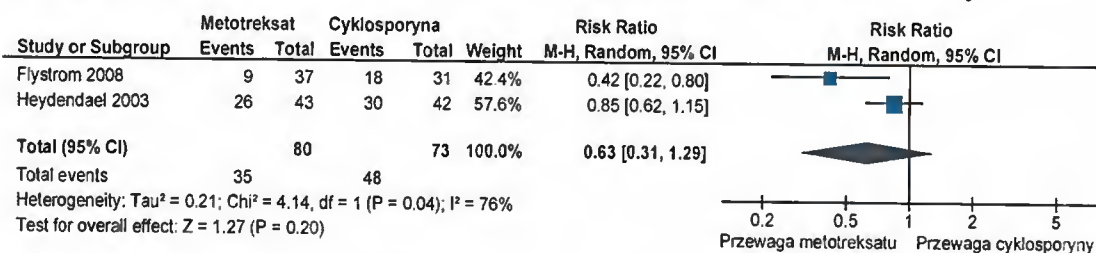
Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego a także pośredniego acytretyny z pozostałymi lekami terapii systemowej, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie uzyskano poprzez wykonanie metaanalizy dla grupy stosującej lek (Ryc. 4).

Metaanalizy grup wykonano w programie Comprehensive Meta-analysis Version 2.6
Wyniki zamieszczono w Tab. 5.

Tab. 4
Skuteczność terapii systemowej u pacjentów z łuszczycą.

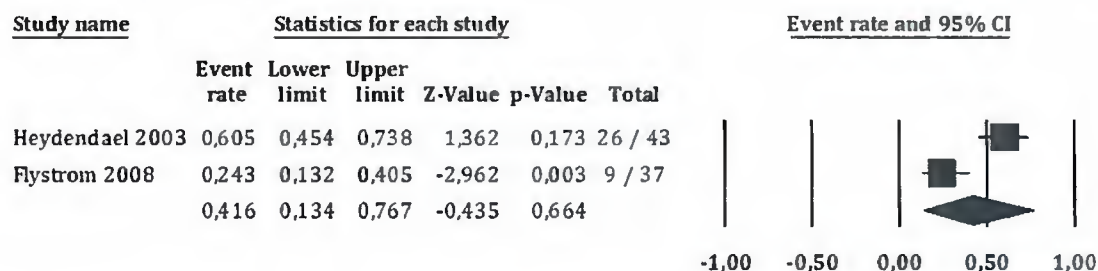
Kod badania	Populacja	Czas trwania badania	Dawka	n	N	%
Metotreksat						
Heydendael 2003	Łuszczyca o średnim do ciężkiego nasilenia, PASI ≥ 8	16 tygodni	15 mg/tydzień	26	43	60
Flystrom 2008	Chroniczna łuszczyca, wcześniejsze nieskuteczne leczenie steroidami	12 tygodni	7,5 mg/tydzień	9	37	24
Cyklosporyna						
Heydendael 2003	Łuszczyca o średnim do ciężkiego nasilenia, PASI ≥ 8	16 tygodni	3 mg/kg mc dziennie	30	42	71
Flystrom 2008	Chroniczna łuszczyca, wcześniejsze nieskuteczne leczenie steroidami	12 tygodni	3 mg/kg mc dziennie	18	31	58
Acytretyna						
Gollnick 1988	Pacjenci z łuszczycą. Mały odsetek pacjentów z łuszczycą krostkową; występowanie zmian łuszczykowych na >20% powierzchni	8 tygodni	dawka 25 lub 50 mg/d	17	73	23,29
Mittal 2009	Łuszczyca plackowata o średnim do ciężkiego nasilenia. Zajęcie min. 20% powierzchni ciała	12 tygodni	dawka 25 mg/d	5	22	23
Gisoni 2008	Łuszczyca plackowata o średnim do ciężkiego nasilenia	24 tygodnie	dawka 25 mg/d	6	20	30
Caproni 2009	Łuszczyca plackowata o średnim do ciężkiego nasilenia. PASI min. 10	12 tygodni	0.4 mg/kg dziennie	8	30	26,67

Ryc. 2
Metaanaliza skuteczności metotreksatu w porównaniu z cyklosporyną: odpowiedź na leczenie (PASI 75). Miara wyników: ryzyko względne. Model z efektami losowymi.



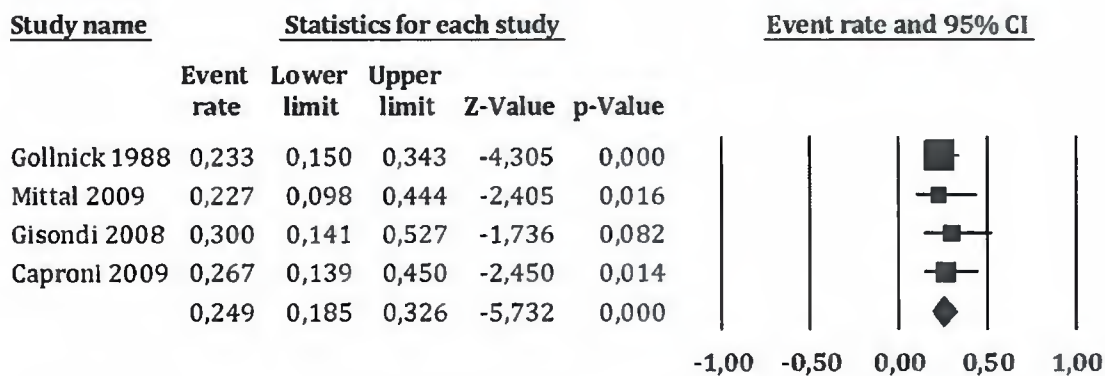
Ryc. 3

Metaanaliza grup stosujących metotreksat. Miara wyników - ryzyko. Model z efektami losowymi.



Ryc. 4

Metaanaliza grup stosujących acytretynę. Miara wyników - ryzyko. Model z efektami stałymi.



Tab. 5

Skuteczność leków refundowanych stosowanych w systemowej terapii łuszczycy.

Substancja czynna	Odsetek odpowiadających na leczenie
metotreksat	0,416
cyklosporyna	0,660
acytretyna	0,249

2.7.2 Nawrót łuszczycy po zastosowaniu leczenia zewnętrznego

Odsetek pacjentów doświadczających nawrotu łuszczycy po wcześniejszej skutecznej terapii preparatem Daivobet® oszacowano na podstawie danych z badania Kragballe

2009. Częstość występowania nawrotu oszacowano dla okresu 4 tygodni (cykl w modelu).[†]

W scenariuszu podstawowym częstość występowania nawrotu choroby u pacjentów leczonych klobetazolem została oszacowana na podstawie wyników badania Poulin 2010.⁷ W badaniu brali udział pacjenci z łuszczycą skóry głowy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.[‡]

Wynik badania Poulin 2010 wykorzystano w scenariuszu podstawowym z uwagi na zgodność interwencji. Ze względu na inne kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu Poulin 2010 wykonano analizę wrażliwości w oparciu o dane z badania Klaber 1994.^{8§} Betametazon charakteryzuje się podobną skutecznością w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej jak klobetazol.⁹

Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów z nawrotem łuszczycy u pacjentów leczonych hydrokortyzonem. Tym samym założono, że odsetek ten odpowiada odsetkowi w populacji leczonej klobetazolem.

Tab. 6
Odsetek pacjentów z nawrotem łuszczycy.

Preparat/substancja czynna	Odsetek pacjentów z nawrotem łuszczycy w okresie 4 tygodni
Daivobet®	0,2705
klobetazol lub hydrokortyzon	scenariusz podstawowy: 0,4595 analiza wrażliwości: 0,791

[†] W badaniu Kragballe 2009 zamieszczono wyniki dla okresu 8 tygodni. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła 35 dni. Tym samym konserwatywnie założono, że połowa pacjentów z nawrotem choroby doświadczyła go w okresie 4 tygodni.

[‡] Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako GSS (ang. *Global Severity Score*) ≤ 2 . Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie, tj. GSS >2 wyniosła 30,5 dnia. Tym samym uznano, że połowa pacjentów z nawrotem choroby doświadczyła go w okresie 4 tygodni.

[§] W publikacji opisano wyniki badania w populacji chorych z łuszczycą skóry owłosionej głowy (N=234) stosujących steroid (betametazon) przez 4 tygodnie. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie obserwowano czas do nawrotu choroby.

2.7.3 Użyteczności stanu zdrowia

Przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne badań użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczyką skóry głowy w trzech bazach: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz Cochrane w dniu 31.07.2012. Przeszukiwano również rejestr badań analiz użyteczności kosztów (ang. *Cost-effectiveness Analysis Registry*) <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> oraz <http://www.euroqol.org/>. Strategie wyszukiwania oraz diagram QUOROM zamieszczono w aneksie (7.2).

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)¹⁰ oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36. Przekształcenie wartości jakości życia na użyteczność wykonano na podstawie algorytmu opisanego w publikacji Brazier 2002.^{11,12} Dane zamieszczono w Tab. 7. Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) określona jako brak objawów lub objawy bardzo łagodne.

Wybrano użyteczności z badania Kragballe 2009 z uwagi na zgodność z populacją, dla której wykonano analizę, tj. pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy.

Aby sprawdzić wpływ zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą dane użyteczności z publikacji Shikier 2006 i Bottomley 2007.² Obie publikacje dotyczą pacjentów z łuszczyką zwyczajną. Dane zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 7
Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w toku przeglądu systematycznego.

Stan zdrowia	Owłosiona skóra głowy		Łuszczyca skóry
	Kragballe 2009	Shikier 2006 ¹³	Bottomley 2007 ²
przed rozpoczęciem terapii	0,767	0,66	0,8
odpowieź na leczenie*	0,0292	0,25	0,09
brak odpowiedzi na leczenie*	0,0111	0,04	0,07

* zysk użyteczności

2.8 Ocena kosztów

2.8.1 Koszt nabycia steroidów

Produkt leczniczy Daivobet® żel dostępny jest w trzech opakowaniach.¹⁴

W Tab. 8 zamieszczono cenę zadeklarowaną przez podmiot odpowiedzialny. Założono, że:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane dotyczące finansowania klobetazolu i hydrokortyzonu zamieszczono w Tab. 9.

Tab. 8
Cena produktu leczniczego Daivobet® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.

Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]	Cena za opakowanie z VAT [zł]	Cena hurtowa brutto za opakowanie [zł]	Limit firmowania [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Cena detaliczna za opakowanie [zł]
Opakowanie 30 g	█	█	█	█	█	█	█
Opakowanie 60 g	█	█	█	█	█	█	█
█						█	█

* średnia arytmetyczna z uwagi na brak danych dotyczących sprzedaży leku

Daivobet® żel (kalcipotriol/betametazon) w tuszczy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna

Tab. 9
Zestawienie danych dotyczących finansowania klobetazolu i hydrokortyzonu przez NFZ.¹⁵

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość, pakowanie	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom dopłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych opakowaniach [%]*	Koszt m. sub-stancji z per-sonali NFZ [zł]	Koszt m. sub-stancji z per-sonali NFZ [zł]
Klobetazol										
Dermovate	roztwór na skórę; 25 ml (but.); stężenie 0,5 mg/ml	5909990369911	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	50%	6,25	0,15365	0,4488	0,9488
Dermovate	roztwór na skórę; 50 ml (but.); stężenie 0,5 mg/ml	5909990369928	22,45	22,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	50%	11,23	0,80819	0,4488	0,898
Dermovate	Roztwór na skórę; 50 ml; stężenie 0,5 mg/ml	5909997013800	20,87	20,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	50%	10,44	0,03816	0,4172	0,8348
Średni koszt mg substancji czynnej										
Hydrokortyzon										
Laticort	płyn na skórę; 20 ml; stężenie 1 mg/ml	5909990229215	5,84	3,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	50%	4,11	1	0,0865	0,292

* udział na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-wrzesień 2013;¹⁶ † średnia ważona udziałem w refundacji

2.8.2 Zużycie steroidów

Zużycie preparatu Daivobet® w żelu określono jako średnią z 3 badań, natomiast zużycie płynu na podstawie badania Kragballe 2009 (Tab. 10).

Obliczono również zużycie na podstawie danych z badania obserwacyjnego Mrowietz 2011.¹⁷ W badaniu tym brali udział pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy (N=721). Dane o zużyciu były dostępne dla 589 pacjentów biorących udział w badaniu. 89,3% pacjentów jedno opakowanie 60 mg; 8,86% pacjentów otworzyło drugie opakowanie; 1,9% pacjentów otworzyło trzecie opakowanie. Średnie zużycie preparatu wyniosło 67,63 g.

W analizie podstawowej konserwatywnie użyto wartości średniej z badań klinicznych z uwagi na źródło danych o skuteczności, natomiast zużycie z badania obserwacyjnego wykorzystano do przeprowadzenia analizy wrażliwości.

Tab. 10
Średnie zużycie steroidów w okresie 4 tygodni.

Substancja czynna	Kragballe 2009	Kerkhof 2009	Jemec 2003	Średnia liczba g produktu (średnia liczba mg; substancji czynnej)	Koszt 4-tygodniowej terapii z perspektywy NFZ [zł]†	Koszt 4-tygodniowej terapii z perspektywy połączonej [zł]†
Daivobet® żel	70 g	163,8 g przez 8 tygodni, tj. 81,9 g	139,1 g przez 8 tygodni, tj. 69,55 g/4 tygodnie	73,82 g (36,91 mg)	-	-
Lek w postaci roztworu: klobetazol	76 g*	-	-	76 g (38 mg – klobetazolu)	17,01	34,33
hydrokortyzon	76 g*	-	-	76 g (76 mg hydrokortyzonu)	6,57	22,19

* przyjęto założenie, że 1 g = 1 ml, na podstawie zużycia kalcyptriolu w badaniu Kragballe 2009; † koszt mg na podstawie oszacowań zamieszczonych w Tab. 9.

2.8.3 Koszt nabycia substancji czynnych w leczeniu systemowym

Koszt leków stosowanych w leczeniu systemowym łuszczycy, które są refundowane przez NFZ, zamieszczono w Tab. 12.

Do modelu wprowadzono koszt stosowania leków w terapii 4-tygodniowej (Tab. 11).

Udział poszczególnych leków w terapii systemowej określono na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Szepietowski 2009.¹⁸

Tab. 11
Zużycie leków w okresie 4-tygodniowej terapii systemowej.

Substancja czynna	Zgodnie z ChPL	Założenie w modelu	Koszt terapii z perspektywy NFZ [zł]‡	Koszt terapii z perspektywy połączonej [zł]‡	Udział w terapii systemowej [%]‡§
acytretyna	acytretyna może być stosowana w dawce 25-50 mg/dobę	37,5 mg/dobę	181,61	186,01	29,63
cyklosporyna	dawka cyklosporyny to 2,5-5 mg/kg mc. na dobę.	3,75 mg/kg mc.†	410,42	435,73	35,19
metotreksat	dawka tygodniowa metotreksatu wynosi od 10 do 25 mg.	17,5 mg tygodniowo	3,08	6,06	35,19

† założono, że średnia masa pacjenta to 70 kg; ‡ koszt mg substancji na podstawie oszacowań zamieszczonych w Tab. 12.

Tab. 12 Zestawienie danych dotyczących finansowania metotreksatu, acytretyny i cyklosporyny przez NFZ.¹⁵

Nazwa (rodzaj leku)	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Forma płatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych [zł]	Koszt mg substancji z per. NFZ [zł]	Koszt mg substancji z per. NFZ [zł]
Metotreksat										
Methotrexat-Ebewe	50 tabl. po 2,5 mg	5909990453726	11,54	11,54		ryczałt	5,33	0,25544	0,04968	0,09232
Methotrexat-Ebewe	50 tabl. po 5 mg	5909990453825	21,89	21,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	10,67	0,05574	0,04488	0,08756
Methotrexat-Ebewe	50 tabl. po 10 mg	5909990453924	41,57	41,57		ryczałt	21,33	0,35315	0,04048	0,08314
Trexan	100 tabl. (but.) po 2,5 mg	5909990111619	21,9	21,9		ryczałt	10,67	0,26230	0,04492	0,0876
Trexan	100 tabl. (1 poj.) po 100 szt.) po 10 mg	5909990730346	79,33	79,33		ryczałt	42,67	0,07337	0,03666	0,07933
Średni koszt mg substancji czynnej										
Cyklosporyna										
Cyclaid	50 kaps. po 25 mg	5909990787289	72,89	70,93		ryczałt	5,16	0,02155	0,054184	0,058312
Cyclaid	50 kaps. po 50 mg	5909990787357	141,86	141,86		ryczałt	3,2	0,04506	0,055464	0,056744
Cyclaid	50 kaps. po 100 mg	5909990787463	285,91	283,72		ryczałt	5,39	0,09155	0,056104	0,057182
Equoral	50 kaps. (5 blist.) po 10 szt.) po 25 mg	5909990946426	70,93	70,93		ryczałt	3,2	0,06743	0,054184	0,056744
Equoral	50 kaps. (5 blist.) po 10 szt.) po 50 mg	5909990946525	141,86	141,86		ryczałt	3,2	0,24459	0,055464	0,056744
Equoral	50 kaps. (5 blist.) po 10 szt.) po 100 mg	5909990946624	283,72	283,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	3,2	0,40564	0,056104	0,056744
Equoral	50 ml; stężenie 100 mg/ml	5909990946716	311,28	311,28		ryczałt	3,2	0,02205	0,061616	0,062256
Sandimmun Neoral	50 kaps. po 25 mg	5909990336616	117,02	70,93		ryczałt	49,29	0,01451	0,054184	0,093616
Sandimmun Neoral	50 kaps. po 50 mg	5909990336715	194,85	141,86		ryczałt	56,19	0,04179	0,055464	0,07794
Sandimmun Neoral	50 kaps. po 100 mg	5909990336814	379,46	283,72		ryczałt	98,94	0,03913	0,056104	0,075892

Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w tuszczy skóry owłosionej głowy
 - analiza ekonomiczna

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakuwania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazan objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w zrefundowanych DDD [%]*	Koszt mg substancji z perspektwy NFZ [zł]	Koszt mg substancji z perspektywy pacjenta [zł]
Sandimmun Neoral	50 ml; stężenie 100 mg/ml	5909990336913	400,58	311,28		ryczałt	92,5	0,00548	0,061616	0,080116
Sandimmun Neoral	60 kaps. po 10 mg	5909990406111	56,13	34,05		ryczałt	25,28	0,00122	0,051416667	0,09355
Średni koszt mg substancji czynnej†										
Acytretyna	30 kaps. po 10 mg	5909990907731	58,76	54,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	ryczałt	7,65	0,012231353	0,170366667	0,195866667
Acitren	100 kaps. po 10 mg	5909990907755	181,04	181,04		ryczałt	3,2	0,034688919	0,17784	0,18104
Acitren	30 kaps. po 25 mg	5909990907762	138	135,78		ryczałt	5,42	0,062460106	0,176773333	0,184
Acitren	100 kaps. po 25 mg	5909990907786	433,86	433,86		ryczałt	7,62	0,0822294281	0,170496	0,173544
Neotigason	100 kaps. po 25 mg	5909990696925	433,86	433,86		ryczałt	7,62	0,536525293	0,170496	0,173544
Neotigason	100 kaps. po 10 mg	5909990697021	181,04	181,04		ryczałt	3,2	0,201630179	0,17784	0,18104
Neotigason	30 kaps. po 10 mg	5909990854462	58,76	54,31	ryczałt	7,65	0,015279166	0,170366667	0,195866667	
Neotigason	30 kaps. po 25 mg	5909990854479	138	135,78	ryczałt	5,42	0,054890703	0,176773333	0,177156576	

* udział na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-wrzesień 2013¹⁶ oraz DDD substancji ze strony WHO¹⁹; † średnia ważona udziałem w refundacji; ‡ średnia arytmetyczna z uwagi na brak wcześniejszej refundacji większości preparatów

2.8.4 Leczenie biologiczne

Leczenie biologiczne łuszczycy jest refundowane w ramach programu lekowego. Zgodnie z kryteriami do programu kwalifikują się m.in. pacjenci z ciężką postacią choroby, u których nie stwierdzono poprawy po zastosowaniu minimum dwóch terapii systemowych, których łączny czas trwania to minimum 5 miesięcy. W modelu pacjenci przechodzą do IV linii leczenia (leczenie biologiczne) po 6 miesiącach nieskutecznego leczenia systemowego. W przyjętym horyzoncie czasowym leczenie biologiczne trwa maksymalnie 2 miesiące. Populacją rozpoczynającą leczenie w modelu stanowią pacjenci z łuszczycą łagodną do umiarkowanej tym samym nie uwzględniono leczenia biologicznego w analizowanej populacji.

2.8.5 Koszt wizyt

Założono, że pacjent odbywa wizytę ambulatoryjną w poradni dermatologicznej po nawrocie łuszczycy, w przypadku braku skuteczności terapii w cyklu oraz co 4-tygodnie podczas terapii systemowej. Koszt wizyty ambulatoryjnej zamieszczono w poniżej tabeli.

Tab. 13
Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni dermatologicznej.²⁰

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa*	Koszt [zł]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	29,54

* 1 punkt = 8,44 zł (patrz Tab. 31)

2.9 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM nie zastosowano dyskontowania z uwagi na roczny horyzont czasowy analizy.

2.10 Walidacja modelu

2.10.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).

2.10.2 Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych porównujących leczenie preparatem Daivobet® w żelu z klobetazolem lub hydrokortyzonem. Odnalezione porównania potwierdzają opłacalność stosowania preparatu Daivobet® w porównaniu do kalcypotriolu i betametazonu.

2.10.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, w których oceniono by skuteczność leczenia łuszczycy w sposób umożliwiający porównanie uzyskiwanych wyników z wynikami modelu. W badaniu obserwacyjnym preparatu Daivobet® trwającym 4-tygodnie obserwowano odpowiedź na leczenie u zbliżonego odsetka pacjentów jak w badaniu Kragballe 2009.¹⁷

2.11 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości będzie miała charakter deterministyczny (prosta jednokierunkowa). W ramach analizy wrażliwości zostanie zbadany wpływ zmiany parametrów wymienionych w Tab. 14.

Dodatkowo zostaną zamieszczone wyniki dla analizy:

- z wartościami użyteczności z publikacji Bottomley 2007² i Shikiar 2006
- z prawdopodobieństwem nawrotu łuszczycy po leczeniu steroidem zgodnie z publikacją Klaber 1994.

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® - Kragballe 2009. Wybrano użyteczności z badania Kragballe 2009 z uwagi na zgodność z populacją, dla której wykonano analizę, tj. pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Aby sprawdzić wpływ zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą dane użyteczności z publikacji Shikiar 2006 i Bottomley 2007. Obie publikacje dotyczą pacjentów z łuszczycą zwyczajną.

Wartości wprowadzane do modelu zamieszczono w rozdziale 2.7.3 w Tab. 7.

Prawdopodobieństwo nawrotu

W scenariuszu podstawowym częstość występowania nawrotu choroby u pacjentów leczonych klobetazolem została oszacowana na podstawie wyników badania Poulin

2010.⁷ W badaniu brali udział pacjenci z łuszczycą skóry głowy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Utrata odpowiedzi na leczenie to wynik w skali GSS >2.

Wynik badania Poulin 2010 wykorzystano w scenariuszu podstawowym z uwagi na zgodność interwencji. Ze względu na inne kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu Poulin 2010 wykonano analizę wrażliwości w oparciu o dane z badania Klaber 1994.⁸ W badaniu brali udział pacjenci z łuszczycą skóry owłosionej głowy stosujący ster-id - betametazon. W badaniu Klaber 1994 podobnie jak w badaniu Poulin 2010 nie stosowano skali IGA do określenia odpowiedzi na leczenie.

Wartości wprowadzane do modelu zamieszczono w rozdziale 2.7.2 w Tab. 6.

Tab. 14
Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości wraz z określeniem zakresu zmienności.

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

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki scenariusza podstawowego pod postacią zestawienia konsekwencji zdrowotnych oraz poniesionych kosztów i ich różnicy dla ocenianych schematów leczenia przedstawia Tab. 15 – perspektywa NFZ i Tab. 16 – perspektywa połączona.

[Redacted content]

Tab. 15
Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)
różnica	31,76	0,003	-	

Tab. 16
Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.

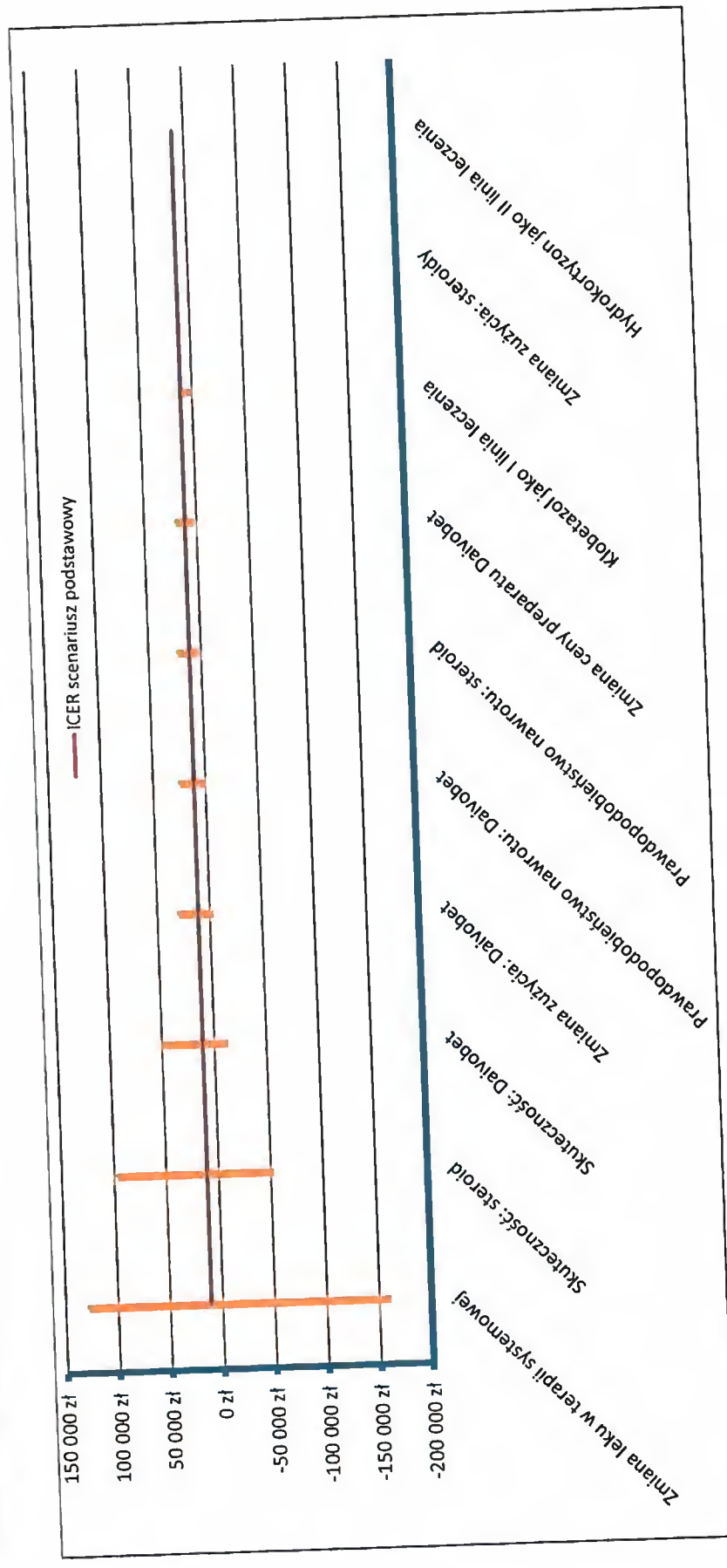
Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)
steroid	1 109,00	0,784	1 414,06	
			-	

Tab. 17
Cena zbytu netto produktów Daivobet® żel dla wartości 111 381 zł za QALY²¹.

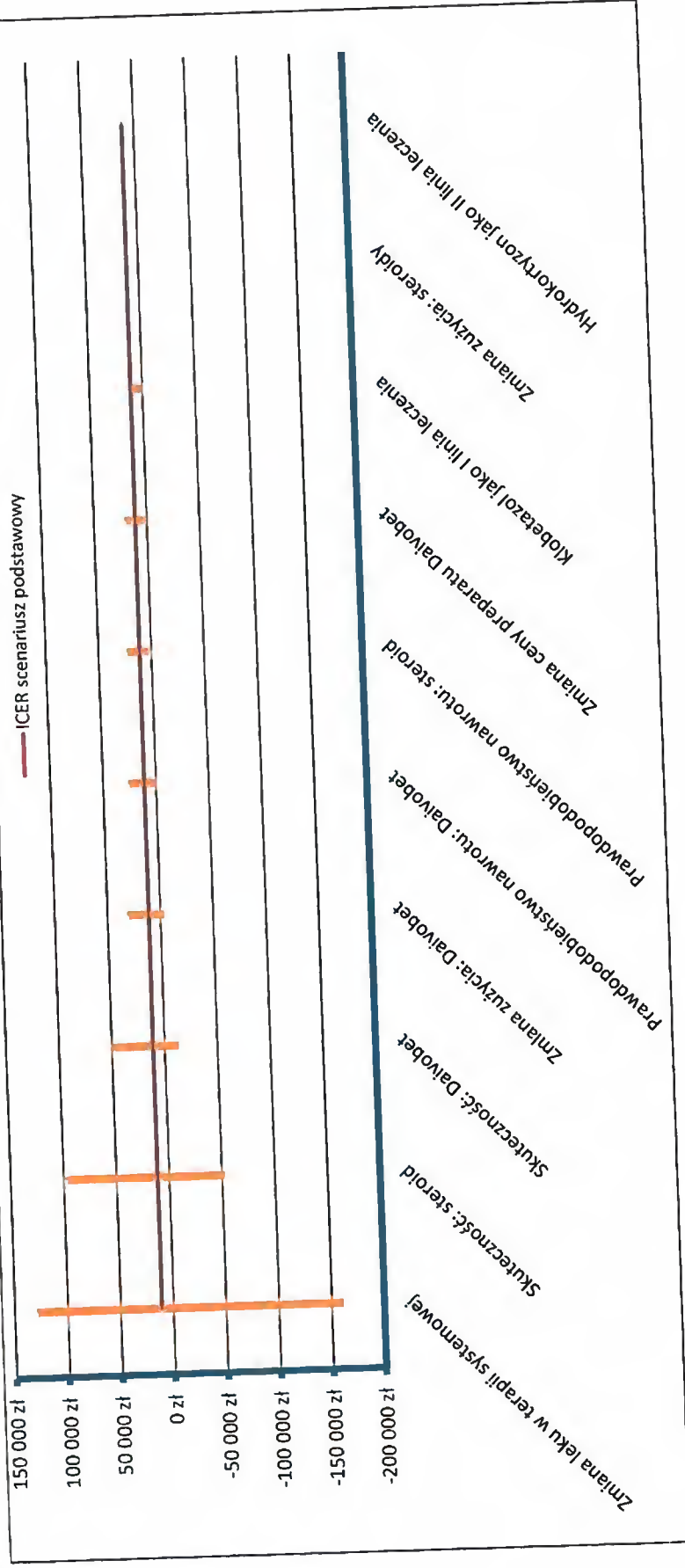
Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]	Cena za opakowanie z VAT [zł]	Cena hurtowa brutto za opakowanie [zł]	Limit finansowania [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Cena detaliczna za opakowanie [zł]
Perspektywa NFZ							
Perspektywa połączona							

Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]	Cena za opakowanie z VAT [zł]	Cena hurtowa brutto za opakowanie [zł]	Limit finansowania [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Cena detaliczna za opakowanie [zł]
+	■	■	■	■	■	■	■
+	■	■	■	■	■	■	■

Ryc. 5
Deterministyczna, jednokierunkowa analiza wrażliwości (wykres Tornado) – perspektywa NFZ.



Ryc. 6
 Deterministyczna, jednokierunkowa analiza wrażliwości (wykres Tornado) - perspektywa wspólna.



4 OGRANICZENIA

Niniejsza analiza ekonomiczna, tak jak każde inne badanie, w szczególności modelowe, charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami.

Ograniczeniem badania jest brak badań hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy, które umożliwiłyby porównanie leku z klobetazolem lub preparatem Daivobet®. Tym samym 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 kalcypatriol w płynie. Niepewność uzyskanego wyniku wiąże się nie tylko z brakiem dowodów bezpośrednich, ale również z różnicy podłoża preparatu klobetazolu. Autorzy przeglądu systematycznego dotyczącego nowych postaci klobetazolu wskazują na brak danych wskazujących na zależność skuteczności leczenia od podłoża.²³

5 DYSKUSJA

5.1 Dostępne dane. Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej (NFZ i pacjenta). Wykorzystano model terapii łuszczycy skóry głowy dostarczony przez zlecniodawcę analizy stworzony w programie MS Office® Excel na potrzeby węgierskiego funduszu zdrowia. Zaadaptowany do warunków polskich, model uwzględniał leki refundowane w Polsce w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz polskie dane kosztowe. W modelu przyjęto roczny horyzont czasowy. Źródłem danych o skuteczności terapii preparatem Daivobet® były badania kliniczne. Dane kosztowe zaczerpnięto ze stron Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia. Nie przeprowadzono dyskontowania z uwagi na roczny horyzont analizy. Model poddano walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Podstawowe założenia modelu testowano w analizie wrażliwości.

5.2 Wyniki

Wyniki analizy wskazują na użyteczność kosztową preparatu Daivobet® żel w porównaniu do obecnie refundowanych steroidów w postaci umożliwiającej zastosowanie na owłosioną skórę głowy, tj. klobetazolu i hydrokortyzonu.

Zmiana wartości użyteczności na opisane w publikacji Bottomley 2007 zwiększyła wartość ICUR, podczas gdy wartości użyteczności z publikacji Shikiar 2006 spowodowały znaczne zwiększenie opłacalności stosowania preparatu Daivobet®. Ze względu na rozbieżność wyników w analizie wrażliwości przyjęte wartości w scenariuszu podstawowym wydają się najbardziej wiarygodne również z uwagi na zgodność populacji z populacją, dla której wykonano analizę, tj. pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość ICUR ma zmiana struktury udziałów leków: acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu w terapii systemowej pacjentów z łuszczycą, jednak jest mało prawdopodobne aby jeden z leków zdominował terapię systemową. W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane z publikacji Szepietowski 2009,¹⁸ które wskazują na porównywalny udział leków w terapii systemowej.

Analiza wrażliwości wskazuje na duży wpływ zmiany skuteczności leczenia steroidem na opłacalność terapii preparatem Daivobet®. Należy jednak zauważyć, że z uwagi na brak danych umożliwiających porównanie pośrednie hydrokortyzonu z preparatem Daivobet® przyjęto założenie o takiej samej skuteczności hydrokortyzonu i klobetazolu. Jest to podejście konserwatywne z uwagi na to, że hydrokortyzon jest steroidem o słabym działaniu, natomiast klobetazol należy do grupy steroidów silnie działających.²⁴

Należy zauważyć że zmiana tego parametru w analizie wrażliwości nie spowodowała przekroczenia wartości progu efektywności kosztowej z perspektywy NFZ.

5.3 Wyniki innych analiz

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwie analizy ekonomiczne dotyczące stosowania preparatu Daivobet® u pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy. Opis procesu i strategii wyszukiwania oraz diagram QUOROM zostały zamieszczone w aneksie (7.1). Żadna z odnalezionych analiz nie uwzględniała klobetazolu i hydrokortyzonu.

Holm 2009²⁵

Analizę użyteczności kosztów opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego.

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej leczenia łuszczycy skóry głowy preparatem złożonym zawierającym kalcypotriol i betametazon w formie żelu. Terapię preparatem złożonym porównano z kalcypotriolem a także z betametazonem. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako „brak objawów łuszczycy lub znaczna poprawa”. Dane o skuteczności leczenia uzyskano z dwóch badań klinicznych. Współczynnik nawrotu uzyskano na podstawie opublikowanych danych. Analizę przeprowadzono z perspektywy norweskiego funduszu zdrowia w horyzoncie czasowym 16 tygodni. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskano z jednego z włączonych badań klinicznych, w którym zastosowano kwestionariusz oceny jakości życia SF-36.

Stosowanie preparatu złożonego pozwoliło uzyskać 0,0111 QALY, natomiast stosowanie kalcypotriolu 0,0091 QALY oraz betametazonu 0,0106 QALY. Leczenie preparatem złożonym było bardziej opłacalne niż leczenie kalcypotriolem oraz kosztowo-efektywne względem terapii betametazonem, ICUR = 180 000 NOK (1 NOK = 0,127 euro). Próg opłacalności wynosił 400 000 NOK.

Affleck 2011²⁶

Celem analizy było porównanie efektywności kosztowej preparatu złożonego w postaci żelu: kalcypotriol i betametazon z innymi preparatami stosowanymi miejscowo w leczeniu łuszczycy skóry głowy w Szkocji, tj. z kalcypotriolem, betametazonem (dipropionian i walerian) oraz szamponem zawierającym dziegcie. Przewidziano III linie leczenia lekami stosowanymi miejscowo. Ogółem przeanalizowano efektywność kosztową 12 różnych ścieżek leczenia. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego pacjenci byli poddawani leczeniu w wyspecjalizowanych ośrodkach. Analizę wykonano dla rocznego horyzontu czasowego podzielonego na 4-tygodniowe cykle.

Dane kliniczne o skuteczności leczenia uzyskano na podstawie badań klinicznych wyszukanych w wyniku przeglądu systematycznego. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano

jako wystąpienie stanu kontrolowanej choroby zgodnie z kryteriami IGA (ang. *Investigator Global Assessment*).

Zastosowanie żelu z kalcypotriolem i betametazonem w którejkolwiek linii leczenia skutkowało uzyskaniem większego QALY o ok. 0,0025 przy równoczesnym zmniejszeniu wydatków o ok. 20-30 funtów w okresie roku. Stosowanie żelu z kalcypotriolem i betametazonem było kosztowo-efektywne względem pozostałych steroidów.

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych nie porównywano leczenia preparatem Daivobet® z lekami refundowanymi w Polsce, tj. z klobetazolem i hydrokortyzonem.

6 WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wskazują na użyteczność kosztową preparatu Daivobet® żel w porównaniu do obecnie refundowanych steroidów w postaci umożliwiającej zastosowanie na owłosioną skórę głowy, tj. klobetazolu i hydrokortyzonu.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu ekonomicznym leczenia łuszczycy skóry owłosionej głowy:

- MEDLINE (Ovid): do 19.07.2012 (Tab. 21),
- EMBASE (Elsevier): 19.07.2012 (Tab. 22),
- Cochrane: do 19.07.2012 (Tab. 23).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych badań.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.).

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

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie QUOROM (Ryc. 8). Publikacje włączone do analizy zamieszczono w Tab. 24, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 25.

Tab. 21

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 19.07.2012.

1	psoriasis/	25004
2	psorias*.mp.	31092
3	psoriat*.mp.	10740
4	1 or 2 or 3	34096
5	daivobet.mp.	32
6	dovobet.mp.	27
7	taclonex.mp.	12
8	xamiol.mp	8
9	5 or 6 or 7	47
10	calcipotriol.mp.	640
11	calcipotriene.mp.	770
12	(mc and "903").mp.	56
13	mc903.mp.	56
14	daivonex.mp.	18
15	davonex.mp.	0

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

16	divonex.mp.	0
17	dovonex.mp.	26
18	psorcutan.mp.	2
19	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	944
20	betamethasone.mp.	6218
21	(sch and "11460").mp.	1
22	sch11460.mp.	0
23	beloderm.mp.	1
24	diprolene.mp.	11
25	diprosone.mp.	21
26	kuterid.mp.	0
27	diprocel.mp.	1
28	diproderm.mp.	14
29	diprophos.mp.	9
30	diprosalic.mp.	11
31	diprosis.mp.	2
32	betnovate.mp	32
33	bettamousse.mp	2
34	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	6224
35	9 or 19 or 34	6996
36	4 and 35	1091
37	exp Economics/	459116
38	quality of life/	100628
39	value of life/	5226
40	Quality-adjusted life years/	5774
41	models, economic/	5147
42	markov chains/	8117
43	monte carlo method/	17171
44	decision tree/	8041
45	economic\$.tw.	130996
46	(cost? or costing? or costly or costed).tw.	286602
47	(price? or pricing?).tw.	21582
48	(pharmacoeconomic? or (pharmaco adj economic?)).tw.	3027
49	budget\$.tw.	16937
50	expenditure\$.tw.	32087
51	(value adj1 (money or monetary)).tw.	295
52	(fee or fees).tw.	11062
53	"quality of life".tw.	121085
54	qol\$.tw.	15649
55	hrqol\$.tw.	5572
56	"Quality adjusted life year\$".tw.	4729
57	qaly\$.tw.	4099
58	cba.tw.	8483
59	cea.tw.	15270
60	cua.tw.	788
61	utilit\$.tw	100956
62	markov\$.tw.	11112

63	monte carlo.tw.	24928
64	(decision adj2 (tree\$ or analys\$ or model\$)).tw.	9886
65	((clinical or critical or patient) adj (path? or pathway?)).tw.	3306
66	(managed adj2 (care or network?)).tw.	16156
67	or/37-66	1056389
68	36 and 67	75

Tab. 22

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 19.07.2012.

1	'psoriasis'/exp OR psoriasis AND [embase]/lim	35042
2	psoriat*:ab,ti AND [embase]/lim	12081
3	psorias*:ab,ti AND [embase]/lim	27061
4	#1 OR #2 OR #3	41806
5	daivobet:ab,ti AND [embase]/lim	33
6	dovobet:ab,ti AND [embase]/lim	29
7	taclonex:ab,ti AND [embase]/lim	9
8	xamiol:ab,ti AND [embase]/lim	14
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	57
10	'calcipotriol'/exp OR calcipotriol AND [embase]/lim	2692
11	calcipotriene:ab,ti AND [embase]/lim	165
12	mc*903:ab,ti AND [embase]/lim	46
13	daivonex:ab,ti AND [embase]/lim	42
14	davonex:ab,ti AND [embase]/lim	0
15	divonex:ab,ti AND [embase]/lim	4
16	dovonex:ab,ti AND [embase]/lim	35
17	psorcutan:ab,ti AND [embase]/lim	8
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2706
19	'betamethasone'/exp OR betamethasone AND [embase]/lim	11444
20	'sch 11460':ab,ti AND [embase]/lim	2
21	beloderm:ab,ti AND [embase]/lim	2
22	diprolene:ab,ti AND [embase]/lim	18
23	diprosone:ab,ti AND [embase]/lim	53
24	kuterid:ab,ti AND [embase]/lim	0
25	diprocel:ab,ti AND [embase]/lim	1
26	diproderm:ab,ti AND [embase]/lim	15
27	diprophos:ab,ti AND [embase]/lim	13
28	diprosalic:ab,ti AND [embase]/lim	20
29	betnovate:ab,ti AND [embase]/lim	59
30	bettamousse:ab,Ti AND [embase]/lim	2
31	#19 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	11555
32	#9 OR #18 OR #32	14092
33	#4 AND #33	2355
34	'health economics'/exp AND [embase]/lim	324687

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

35	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	174177
36	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	131
37	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	7914
38	'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim	11743
39	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	1512
40	ec.fs:ab,ti AND [embase]/lim	2
41	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	114626
42	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	286080
43	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	19078
44	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	4298
45	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	13096
46	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	30107
47	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2027
48	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	7914
49	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	130475
50	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	20931
51	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	6732
52	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	7459
53	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	5602
54	cba:ab,ti AND [embase]/lim	7982
55	cea:ab,ti AND [embase]/lim	15825
56	cua:ab,ti AND [embase]/lim	457
57	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	104099
58	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	9271
59	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	16672
60	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	45611
61	clinical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	459417
62	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	20878
63	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	1348582
64	#18 AND #48	406

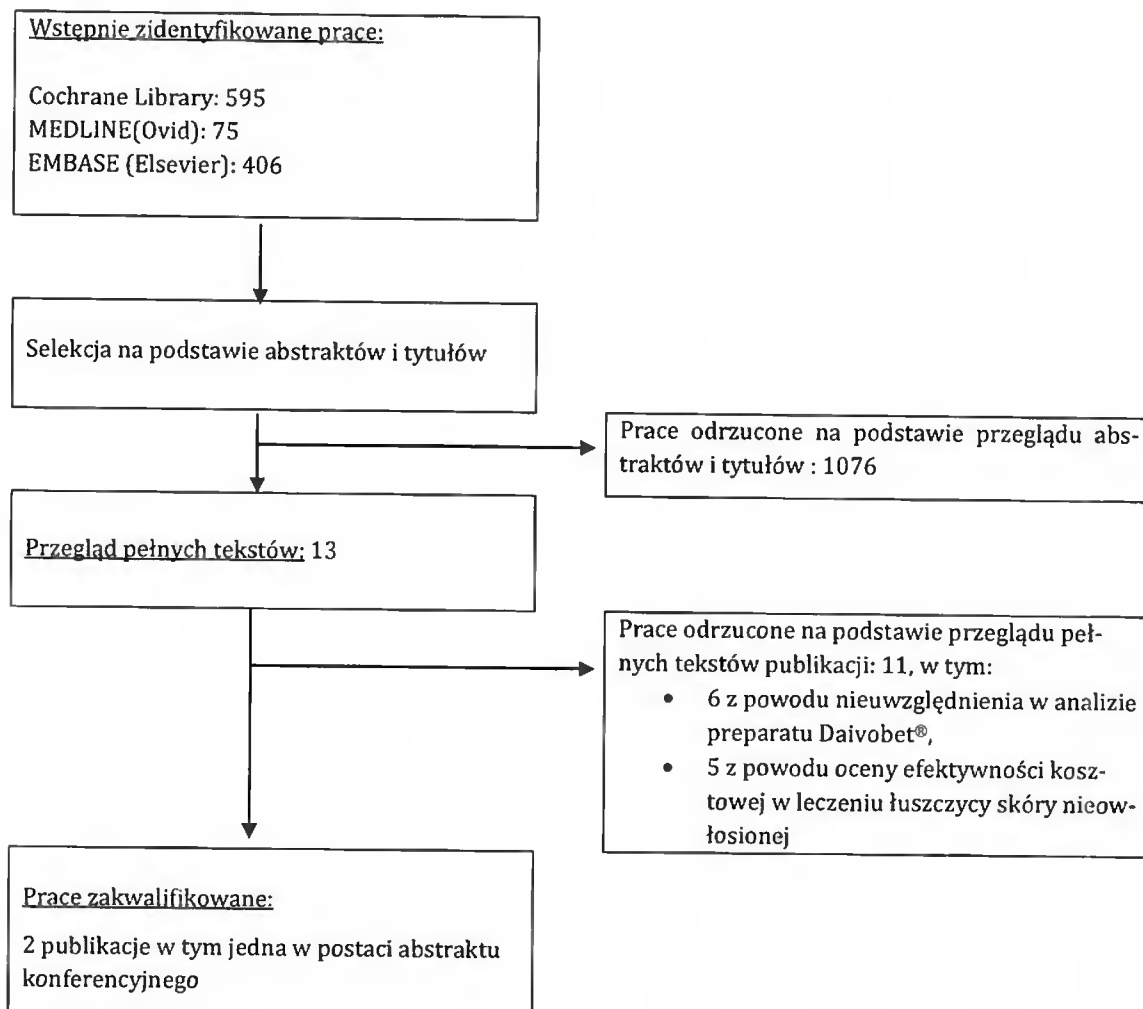
Tab. 23

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w bazie Cochrane, na dzień 19.07.2012.

1	psoriasis	1669
2	psoriat*	656
3	psorias*	2906
4	#1 OR #2 OR #3	3080
5	daivobet	16
6	dovobet	12
7	taclonex	7

8	xamiol	5
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	23
10	'calcipotriol'	319
11	calcipotriene	55
12	mc*903	10
13	daivonex	15
14	davonex	0
15	divonex	0
16	dovonex	15
17	psorcutan	2
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	371
19	'betamethasone'	1542
20	'sch 11460'	0
21	beloderm	0
22	diprolene	11
23	diprosone	16
24	kuterid	0
25	diprocel	0
26	diproderm	10
27	diprophos	6
28	diprosalic	8
29	betnovate	32
30	bettamousse	4
31	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1547
32	#9 OR #18 OR #31	1814
33	#4 AND #32	595

Ryc. 7
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (diagram QUOROM).



Tab. 24
Analizy ekonomiczne włączone do raportu.

Nazwa publikacji	Przypis piśmienniczy
Affleck 2011	Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytrov 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; 27(1):269-284.
Holm 2010	Holm MV, Ekman M, Rytrov J. 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.

Tab. 25
Analizy ekonomiczne odrzucone na etapie selekcji publikacji na podstawie pełnych tekstów.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Peeters P, Ortonne JP, Sitbon R, Guignard E. Cost-effectiveness of once-daily treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol in the treatment of Psoriasis vulgaris. <i>Dermatology</i> 2005; 211(2):139-145.	Analiza nie dotyczy łuszczycy skóry owłosionej głowy.
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 J German Soc Dermatol</i> 2009; 7(4):329-339.	Analiza nie dotyczy łuszczycy skóry owłosionej głowy.
Augustin M, Peeters P, Radtke M, Moehling U, Lapp C. Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. A comparison of calcipotriol/betamethasone (Daivobet/Dovobet/Taclonex) once daily and a morning/evening non-fix combination of calcipotriol and betamethasone. <i>Dermatology</i> 2007; 215(3):219-228.	Analiza nie dotyczy łuszczycy skóry owłosionej głowy.
Radtke MA, Augustin M. Efficacy and cost-effectiveness of topical therapy with vitamin D3 analogues. <i>Haut</i> 2007; 18(1):20-22.	W analizie nie uwzględniono preparatu Daivobet®. Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.
Lambert JRMG. Cost-effectiveness of treatments in psoriasis. <i>J Dermatol Treat</i> 1999; 10(SUPPL. 1):S9-S13.	W analizie nie uwzględniono preparatu Daivobet®. Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Poyner TF, Wall A, Adnitt PI, Menday AP. Economic impact of psoriasis treatment on the patient and on the National Health Service. <i>J Dermatol Treat</i> 1999; 10(1):25-29.	W analizie nie uwzględniono preparatu Daivobet®. Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.
Oh PI, Gupta AK, Einarson TR, Maerov P, Shear NH. Calcipotriol in the treatment of psoriasis of limited severity: Pharmacoeconomic evaluation. <i>J Cutaneous Med Surg</i> 1997; 2(1):7-15.	W analizie nie uwzględniono preparatu Daivobet®. Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.
Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. <i>Curr Med Res Opin</i> 2007; 23(8):1887-1901.	Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.
Finzi AF, Mantovani LG, Belisari A. The cost of hospital-related care of patients with psoriasis in Italy based on the AISP study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2001; 15(4):320-324.	W analizie nie uwzględniono preparatu Daivobet®. Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.
Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2004; 50(3):416-430.	W analizie nie uwzględniono preparatu Daivobet®. Analiza dotyczy leczenia systemowego.
Freeman K, Marum M, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytov J. A psoriasis-specific model to support decision making in practice - UK experience. [Review]. <i>Current Medical Research & Opinion</i> 2011; 27(1):205-223.	Analiza nie dotyczy łuszczycy owłosionej skóry głowy.

7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu ekonomicznym leczenia łuszczyca skóry owłosionej głowy:

- MEDLINE (PubMed): do 31.07.2012 (Tab. 26),
- EMBASE (Elsevier): 31.07.2012 (Tab. 27),
- Cochrane: do 31.07.2012 (Tab. 28).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestru analiz użyteczności kosztów (ang. *Cost-effectiveness Analysis Registry*),
- bazy badań grupy EuroQol: <http://www.euroqol.org/>.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.).

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (I.D., D.G.). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie.

W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia występujących w modelu w populacji pacjentów z łuszcycą owłosionej skóry głowy. Dopuszczono kwalifikację publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe było wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie QUOROM (Ryc. 8). Publikacje włączone do analizy zamieszczono w Tab. 29, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 30.

Tab. 26

Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczyca w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 31.07.2012

1	psoriasis [mesh]	27375
2	psorias*[tw]	31347
3	psoriat*[tw]	10775
4	#1 OR #2 OR #3	34450
5	short form 36 [tw]	5267

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

6	SF36 [tw]	624
7	EQ 5D [tw]	2091
8	EuroQoL [tw]	1694
9	health utilities index [tw]	480
10	HUI [tw]	625
11	quality of well being [tw]	273
12	QWB [tw]	154
13	visual analogue scale [tw]	10671
14	VAS [tw]	24405
15	Utility [tw]	98747
16	quality adjusted life [tw]	7965
17	QALY [tw]	3332
18	Time trade-off [tw]	663
19	standard gamble [tw]	604
20	health status indicator [tw]	30
21	cost-utility [tw]	2058
22	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	142182
23	#4 AND #22	332

Tab. 27

Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 31.07.2012.

1	'psoriasis'/exp OR psoriasis AND [embase]/lim	35129
2	psoriat*:ab,ti AND [embase]/lim	12120
3	psorias*:ab,ti AND [embase]/lim	27131
4	#1 OR #2 OR #3	41917
5	'short form 36':ab,ti [embase]/lim	5409
6	SF36:ab,ti [embase]/lim	1049
7	"EQ 5D":ab,ti [embase]/lim	2907
8	EuroQoL:ab,ti [embase]/lim	1991
9	'health utilities index':ab,ti [embase]/lim	490
10	HUI:ab,ti [embase]/lim	1011
11	'quality of well being':ab,ti [embase]/lim	247
12	QWB:ab,ti [embase]/lim	144
13	'visual analogue scale':ab,ti [embase]/lim	11868
14	VAS:ab,ti [embase]/lim	26024
15	Utility:ab,ti [embase]/lim	100485
16	'quality adjusted life':ab,ti [embase]/lim	5773
17	QALY:ab,ti [embase]/lim	4686
18	"Time trade-off":ab,ti [embase]/lim	715
19	'standard gamble':ab,ti [embase]/lim	600
20	'health status indicator':ab,ti [embase]/lim	254
21	'cost-utility':ab,ti [embase]/lim	340
22	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2497

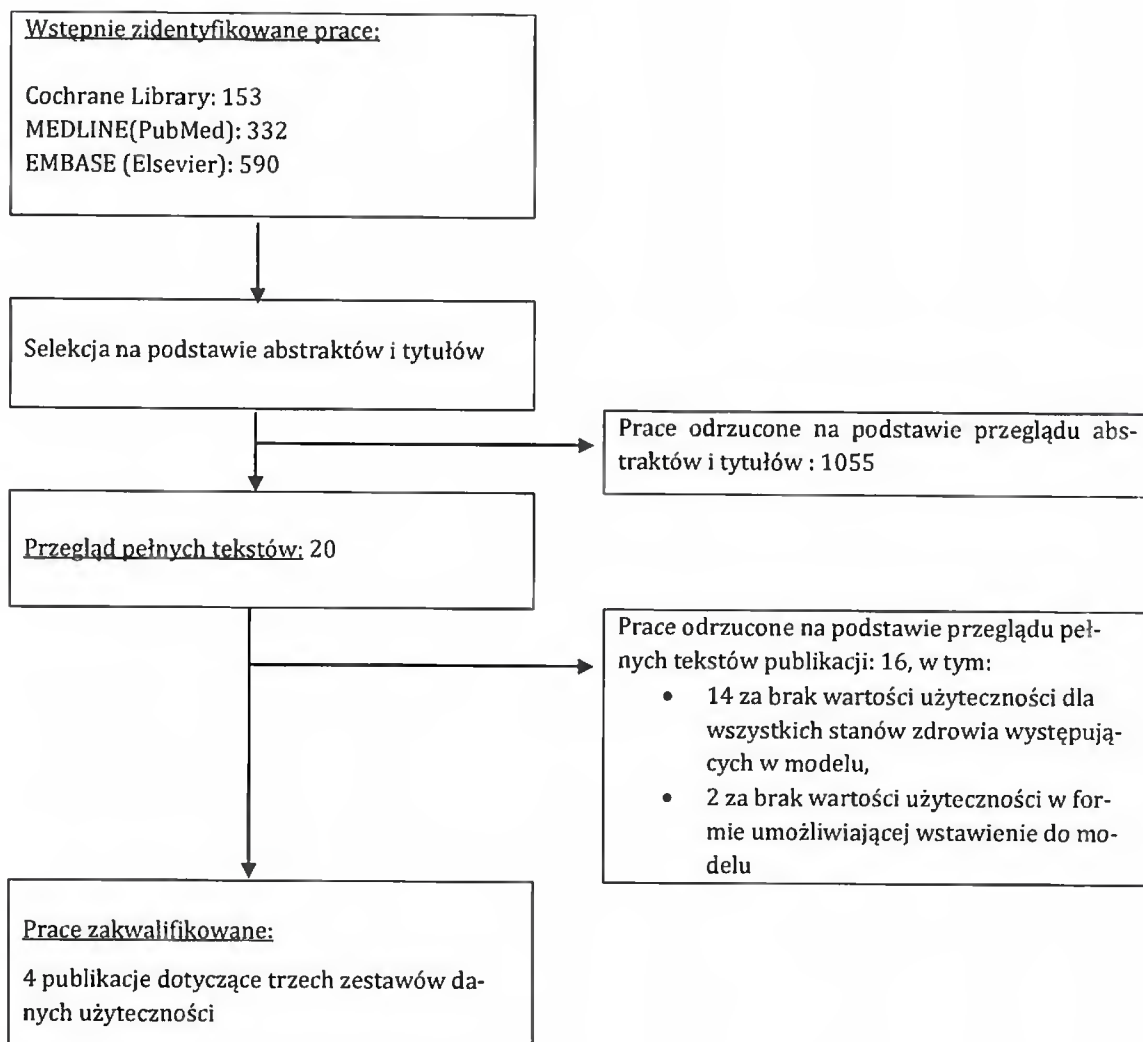
23	#4 AND #22	590
----	------------	-----

Tab. 28

Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy w bazie Cochrane, na dzień 31.07.2012.

1	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees	1669
2	psoriat*	656
3	psorias*	2906
4	(#1 OR #2 OR #3)	3080
5	(short form 36):ti,ab,kw	1733
6	(SF36):ti,ab,kw	118
7	(EQ 5D):ti,ab,kw	415
8	(EuroQoL):ti,ab,kw	439
9	(health utilities index):ti,ab,kw	183
10	(HUI):ti,ab,kw	56
11	(quality of well being):ti,ab,kw	6734
12	(QWB):ti,ab,kw	31
13	(visual analogue scale):ti,ab,kw	12081
14	(VAS):ti,ab,kw	6061
15	(Utility):ti,ab,kw	4404
16	(quality adjusted life):ti,ab,kw	3607
17	(QALY):ti,ab,kw	414
18	(Time trade-off):ti,ab,kw	104
19	(standard gamble):ti,ab,kw	92
20	(health status indicator):ti,ab,kw	1029
21	(cost-utility):ti,ab,kw	724
22	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)	29181
23	(#4 AND #22)	153
24	# 35 in Cochrane Reviews	30
25	# 35 in Other Reviews	2
26	# 35 in Clinical Trials	109
27	# 35 in Methods Studies	1
28	# 35 in Technology Assessments	0
29	# 35 in Economic Evaluations	11
30	# 35 in Cochrane Groups	0

Ryc. 8
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy (diagram QUOROM).



Tab. 29
Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.

Nazwa publikacji	Przypis piśmienniczy
Ortonne 2009	Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009;23:919-926. 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; 27(1):269-284.
Shikiar 2006	Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2006; 4:71.
Bottomley 2007	Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland (Structured abstract). <i>Curr Med Res Opin</i> 2007; 23:1887-1901.

Tab. 30
Odrzucone publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia wraz z przyczynami odrzucenia.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
de Korte J, van der Valk PG, Sprangers MA, Damstra RJ, Kunkeler AC, Lijnen RL et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting. <i>The British journal of dermatology</i> 2008; 158:375-381. Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> 2004; 150(2):317-326.	Brak wartości użyteczności w postaci umożliwiającej wprowadzenie do modelu.
Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: Results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> 2008; 158(3):549-557.	Brak wartości dla wszystkich stanów zdrowia występujących w modelu.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
<p>van de Kerkhof PC. The impact of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet/ Dovobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. <i>The British journal of dermatology</i> 2004; 151:663-668.</p> <p>Kulkarni AS, Balkrishnan R, Richmond D, Pearce DJ, Feldman SR. Medication-related factors affecting health care outcomes and costs for patients with psoriasis in the United States. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2005; 52(1):27-31.</p> <p>Sizto S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. <i>Br J Dermatol</i> 2009; 160(6):1264-1272.</p> <p>Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2002; 47(4):512-518.</p> <p>Reich K, Segaert S, Van De Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Dermatology</i> 2009; 219(3):239-249.</p> <p>Tadros A, Vergou T, Stratigos AJ, Tzavara C, Hletsos M, Katsambas A et al. Psoriasis: is it the tip of the iceberg for the quality of life of patients and their families? <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2011; 25(11):1282-1287</p> <p>Parsi K, Chambers CJ, Armstrong AW. Cost-effectiveness analysis of a patient-centered care model for management of psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012; 66(4):563-570.</p> <p>Dauden E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: The CRYSTEL study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009; 23:1374-1382.</p> <p>Koek MBG, Sigurdsson V, Van Weelden H, Steegmans PHA, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Buskens E. Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Economic evaluation of a randomised controlled trial (PLUTO study). <i>BMJ (Online)</i> 2010; 340(7753):960.</p> <p>Lambert J, Dowlatshahi EA, de la Brassinne M, Nijsten T. A descriptive study of psoriasis characteristics, severity and impact among 3,269 patients: Results of a Belgian cross sectional study (BELPSO). <i>Eur J Dermatol</i> 2012; 22(2):231-237.</p> <p>Norlin JM, Steen CK, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. <i>Br J Dermatol</i> 2012; 166(4):797-802.</p> <p>Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, Singh A, Yang S, Boggs R. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. <i>Eur J Health Econ</i> 2012; 13(2):145-156.</p>	<p>Brak wartości dla wszystkich stanów zdrowia występujących w modelu.</p>

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: A systematic review. Health Technol Assess 2006; 10(46):iii-90.	Brak wartości dla wszystkich stanów zdrowia występujących w modelu.

7.3 Dane dotyczące kosztów

Tab. 31

Koszt punktu dla świadczeń wykonywanych w poradni dermatologicznej.²⁷

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dołnośląski	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	9,2
kujawsko-pomorski	MIEJSKA PRZYCHODNIA SPECJALISTYCZNA W TORUNIU	7,7
lubuski	ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE	8
mazowiecki	INDYWIDUALNA SPECJALISTYCZNA PRAKTYKA LEKARSKA PORADNIA DERMATOLOGICZNA PAWEŁ MOLENDOWSKI	8,5
podkarpackie	CENTRUM MEDYCZNE PROMEDICA NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	7,9
podlaski	DERMATOLOGICZNA PRAKTYKA LEKARSKA AGNIESZKA ELŻBIETA BUTKIEWICZ-OŁTARZEWSKA	8,6
wielkopolski	CENTRUM MEDYCZNE HCP SPÓŁKA Z O.O. NZOZ CENTRUM MEDYCZNE HCP LECZNICTWO AMBULATORYJNE	9,2
Średnia z 7 województw		8,44

7.4 Metodyka wyszukiwania badań klobetazolu i hydrokortyzonu

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących klobetazolu i hydrokortyzonu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy pozwalających na wykonanie porównania pośredniego z preparatem Daivobet®.

- MEDLINE (Ovid),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (M.R.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie: Tab. 32, Tab. 33, Tab. 34, Tab. 35, Tab. 36, Tab. 37. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (M.R., I.D.). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na diagramie (Ryc. 9). Włączone badania zamieszczono w Tab. 38, natomiast odrzucone w Tab. 39.

Tab. 32

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych klobetazolu do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (Ovid) z dnia 24.07.2012.

1	psoriasis/	25004
2	psorias*.mp.	30049
3	psoriat*.mp.	10313
4	1 or 2 or 3	32886
5	clobetasol/	960
6	clobetasol.mp.	1134
7	Clofenazon.mp.	1
8	Clobex.mp.	9
9	OLUX.mp.	8
10	Dermovate.mp.	45
11	Temovate.mp.	15
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1141
13	4 and 12	267
14	randomized controlled trial/	331851
15	controlled clinical trial/	84651
16	double-blind method/	115894
17	single-blind method/	16375
18	cross-over studies/	29983
19	randomized.ab,ti.	251461
20	placebo.ab,ti.	136590
21	drug therapy/	32878
22	randomly.ab,ti.	169942

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

23	trial.ab,ti.	292122
24	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	807615
25	13 and 24	115

Tab. 33

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych hydrokortyzonu do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (PubMed) z dnia 03.08.2012.

1	"hydrocortisone-17-butyrate" [Supplementary Concept]	98
2	hydrocortisone[tiab]	13884
3	#1 OR #2	13920
4	psoriasis [mesh]	27389
5	psorias*[tw]	31367
6	psoriat*[tw]	10782
7	#4 OR #5 OR #6	34472
8	randomized controlled trial [pt]	327909
9	controlled clinical trial [pt]	84149
10	randomized [tiab]	268136
11	placebo [tiab]	142176
12	drug therapy [sh]	1533585
13	randomly [tiab]	183988
14	trial [tiab]	309178
15	groups [tiab]	1215008
16	OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3016352
17	#3 AND #7 AND #16	68

Tab. 34

Strategia wyszukiwania badań klobetazolu do porównania pośredniego w bazie EMBASE (Elsevier) z dnia 14.08.2012.

1	'psoriasis'/exp AND [embase]/lim	35297
2	psoriat*:ab,ti AND [embase]/lim	12188
3	psorias*:ab,ti AND [embase]/lim	27249
4	#1 OR #2 OR #3	42116
5	'clobetasol'/exp AND [embase]/lim	1208
6	clobetasol:ab,ti AND [embase]/lim	880
7	clofenazon:ab,ti AND [embase]/lim	0
8	clobex:ab,ti AND [embase]/lim	9
9	olux:ab,ti AND [embase]/lim	6
10	dermovate:ab,ti AND [embase]/lim	90
11	temovate:ab,ti AND [embase]/lim	18
12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1913
13	'randomized controlled trial'/syn AND [embase]/lim	259879
14	'controlled clinical trial'/syn AND [embase]/lim	348442
15	randomized:ab,ti AND [embase]/lim	295764
16	placebo:ab,ti AND [embase]/lim	157885
17	randomly:ab,ti AND [embase]/lim	173903
18	trial:ab,ti AND [embase]/lim	328221
19	groups:ab,ti AND [embase]/lim	1187783
20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1778215
21	#4 OR #12 OR #20	124

Tab. 35
Strategia wyszukiwania badań hydrokortyzonu do porównania pośredniego w bazie EM-BASE (Elsevier) z dnia 14.08.2012.

1	'psoriasis'/exp AND [embase]/lim	35297
2	psoriat*:ab,ti AND [embase]/lim	12188
3	psorias*:ab,ti AND [embase]/lim	27249
4	#1 OR #2 OR #3	42116
5	hydrocortisone:ab,ti AND [embase]/lim	11931
6	'hydrocortisone'/exp AND [embase]/lim	74481
7	#5 OR #6	76969
8	'randomized controlled trial'/syn AND [embase]/lim	259879
9	'controlled clinical trial'/syn AND [embase]/lim	348442
10	randomized:ab,ti AND [embase]/lim	295764
11	placebo:ab,ti AND [embase]/lim	157885
12	randomly:ab,ti AND [embase]/lim	173903
13	trial:ab,ti AND [embase]/lim	328221
14	groups:ab,ti AND [embase]/lim	1187783
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1778215
16	#4 OR #7 OR #15	100

Tab. 36
Strategia wyszukiwania badań klobetazolu do porównania pośredniego w bazie Cochrane z dnia 14.08.2012.

1	(psoriasis)	2893
2	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees	1669
3	psoriat*	656
4	psorias*	2906
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	3080
6	clobetasol	382
7	Clofenazon	0
8	Clobex	3
9	OLUX	4
10	Dermovate	27
11	Temovate	3
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	384
13	(#5 AND #12)	159
	# 13 in Cochrane Reviews	12
	# 13 in Other Reviews	4
	# 13 in Clinical Trials	141
	# 13 in Methods Studies	0
	# 13 in Technology Assessments	0
	# 13 in Economic Evaluations	2
	# 13 in Cochrane Groups	0

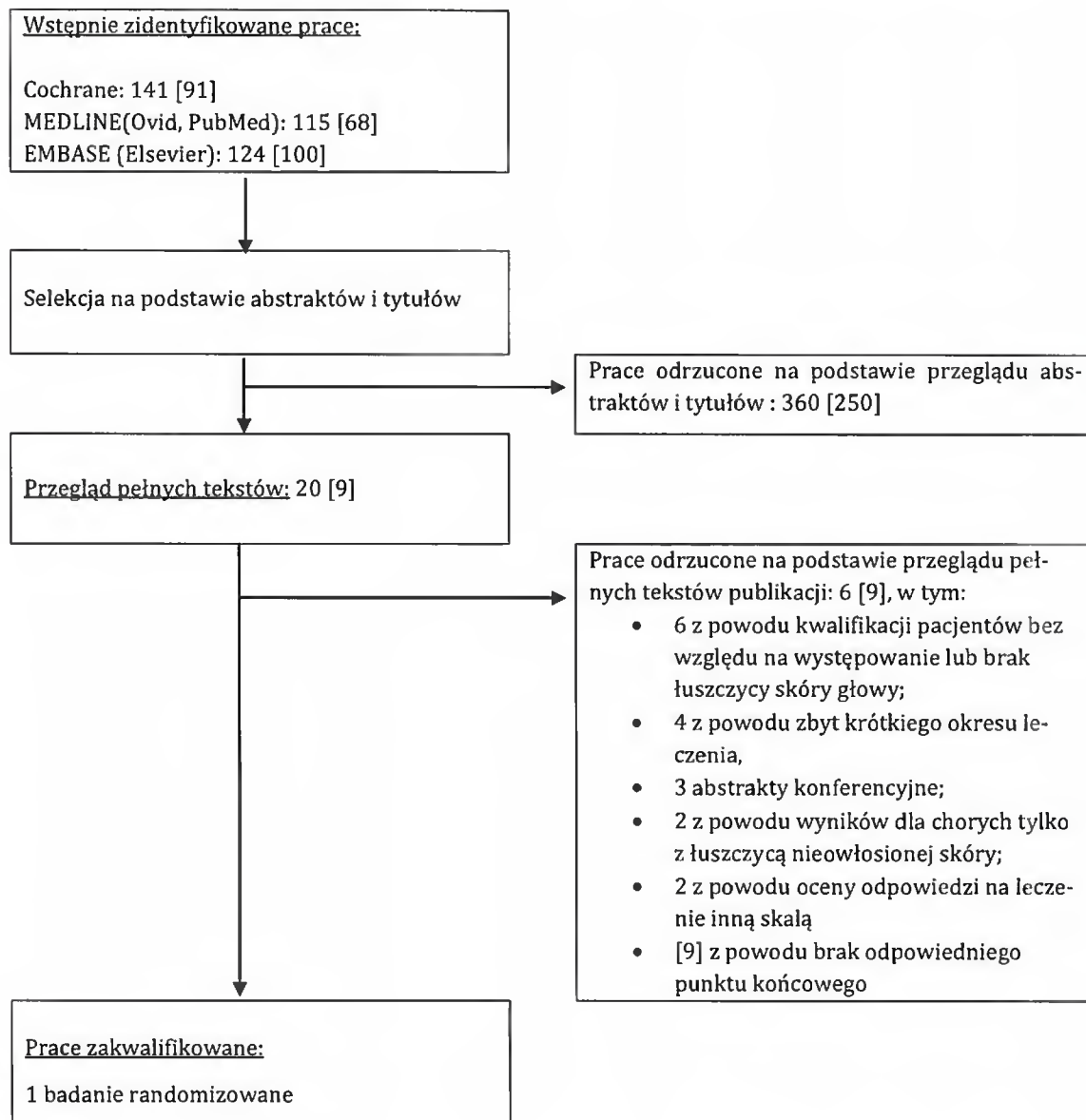
Tab. 37
Strategia wyszukiwania badań hydrokortyzonu do porównania pośredniego w bazie Cochrane z dnia 14.08.2012.

1	(psoriasis)	2893
2	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees	1669
3	psoriat*	656

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

4	psoriasis*	2906
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	3080
6	(hydrocortisone):ti,ab,kw	5471
7	(#5 AND #6)	91
	# 7 in Cochrane Reviews	0
	# 7 in Other Reviews	1
	# 7 in Clinical Trials	90
	# 7 in Methods Studies	0
	# 7 in Technology Assessments	0
	# 7 in Economic Evaluations	0
	# 7 in Cochrane Groups	0

Ryc. 9
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań klobetazolu i hydrokortyzonu w łuszczycy skóry owłosionej głowy (diagram QUOROM).



W nawiasie kwadratowym zamieszczono informację dla hydrokortyzonu, natomiast poza nawiasem dla klobetazolu.

Tab. 38
Zestawienie włączonych badań skuteczności klobetazolu.

Kod badania	Przypis piśmienniczy
Reygagne 2005	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 subjects with scalp psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2005 Feb;16(1):31-6.

Tab. 39
Zestawienie odrzuconych badań klobetazolu i hydrokortyzonu wraz z przyczynami odrzucenia.

Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
KLOBETAZOL	
Hillström L, Pettersson L, Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of the scalp. <i>J Int Med Res.</i> 1982;10(6):419-22.	Zbyt krótki okres obserwacji; nieadekwatne punkty końcowe
Lassus A. Local treatment of psoriasis of the scalp with clobetasol propionate and betamethasone-17,21-dipropionate: a double-blind comparison. <i>Curr Med Res Opin.</i> 1976;4(5):365-7. Katz HI, Lindholm JS, Weiss JS, Shavin JS, Morman M, Bressinck R, Cornell R, Pariser DM, Pariser RJ, Weng W, et al. Efficacy and safety of twice-daily augmented betamethasone dipropionate lotion versus clobetasol propionate solution in patients with moderate-to-severe scalp psoriasis. <i>Clin Ther.</i> 1995 May-Jun;17(3):390-401. Olsen EA, Cram DL, Ellis CN, Hickman JG, Jacobson C, Jenkins EE, Lasser AE, Lebwohl M, Leibsohn E, Medansky RS, et al. A double-blind, vehicle-controlled study of clobetasol propionate 0.05% (Temovate) scalp application in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 1991 Mar;24(3):443-7.	Zbyt krótki okres obserwacji
Cook-Bolden FE, Goffe BS, Hudson CP, et al. Efficacy and safety results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study of clobetasol propionate spray for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis of the scalp. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2010; 62(3): AB140. Cook Bolden FE, Goffe BS, Sofen HL, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis of the scalp with clobetasol propionate spray, 0.05%. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2011; 64(2): AB157. Cook-Bolden EE, Goffe BS, Sofen HL, et al. Patient satisfaction with clobetasol propionate spray, 0.05% for the management of moderate to severe plaque psoriasis of the scalp. <i>Semin Cutaneous Med Surg</i> 2012; 31(1): A9-A10.	Abstrakt konferencyjny. Brak pełnego tekstu.
Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. <i>Int J Dermatol</i> 2002; 41(5): 269-74. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. <i>J Cutaneous Med Surg</i> 2003; 7(3): 185-92.	Badanie dotyczyły tylko łuszczycy skóry nieowłosionej.

Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
<p>Lahfa M, Mrowietz U, Koenig M, et al. Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis. <i>European journal of dermatology</i> : EJD 2003; 13: 261-5.</p> <p>Beutner K, Chakrabarty A, Lemke S, et al. An intra-individual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05% spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. <i>Journal of drugs in dermatology</i> : JDD 2006; 5: 357-60.</p> <p>Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. <i>Cutis; cutaneous medicine for the practitioner</i> 2006; 78: 348-54.</p> <p>Menter A, Abramovits W, Colón LE, et al. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. <i>Journal of drugs in dermatology</i> : JDD 2009; 8: 52-7.</p> <p>Lowe N, Feldman SR, Sherer D, et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. <i>The Journal of dermatological treatment</i> 2005; 16: 158-64.</p> <p>Decroix J, Pres H, Tsankov N, et al. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. <i>Cutis; cutaneous medicine for the practitioner</i> 2004; 74: 201-6.</p>	<p>Badanie nie dotyczyło tylko pacjentów z łuszczyką skóry głowy</p>
<p>Poulin Y, Papp K, Bissonnette R, Barber K, Kerrouche N, Villemagne H; Calepso Study Team. Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2010 May;21(3):185-92.</p> <p>Poulin Y, Papp K, Bissonnette R, Guenther L, Tan J, Lynde C, Kerrouche N, Villemagne H; CalePso Study Team. Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of scalp psoriasis. <i>Cutis.</i> 2010 Jan;85(1):43-50.</p>	<p>Brak odpowiedniego punktu końcowego. Inna skala do oceny odpowiedzi na leczenie. Inny schemat leczenia.</p>
<p>Jarratt M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0.05%: a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2004 Jul-Aug;3(4):367-73.</p> <p>Sofen H, Hudson CP, Cook-Bolden FE, et al. Clobetasol propionate 0.05% spray for the management of moderate-to-severe plaque psoriasis of the scalp: Results from a randomized controlled trial. <i>J Drugs Dermatol</i> 2011; 10(8): 885-92.</p>	<p>Brak odpowiedniego punktu końcowego. Inna skala do oceny odpowiedzi na leczenie.</p>
<p>HYDROKORTYZON</p>	
<p>De-Cuyper Ca. A randomized single-blind study to compare hydrocortisone 17-butyrate 0.1% emulsion versus betamethasone 17,21-dipropionate 0.05% lotion in the treatment of patients suffering from psoriasis of the scalp. <i>Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology</i> 1995; 5:S.</p>	<p>Brak odpowiedniego punktu końcowego Wyniki w formie opisowej</p>
<p>Krook G. A comparative trial of Locoid 0.1% cream and Betnovate 0.1% cream in patients suffering from psoriasis. <i>CURR THER RES CLIN EXP</i> 1983; 33(1):57-61.</p>	<p>Brak odpowiedniego punktu końcowego</p>

*Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w łuszczycy skóry owłosionej głowy
- analiza ekonomiczna*

Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
<p>Gip L. Hydrocortisone 17-butyrate (Locoid(registered trademark)) 0.1% ointment and betamethasone 17-valerate (Betnovate(registered trademark)) 0.1% ointment in the treatment of patients suffering from psoriasis: A double-blind, left-right comparison. CURR THER RES CLIN EXP 1980; 28(5 I):596-599.</p> <p>Alexander S, Lyne C. A preliminary clinical trial of hydrocortisone-17-butyrate. Br J Clin Pract 1973; 27(5):177-179.</p> <p>Polano MK, Suurmond D, von der Lely MA, Warnaar P. A clinical trial with hydrocortisone butyrate cream in psoriasis. Br J Dermatol 1970; 83:Suppl-7.</p> <p>Allenby CF, Sparkes CG. Halogenation and topical corticosteroids: a comparison between the 17-butyrate esters of hydrocortisone and clobetasone in ointment bases. Br J Dermatol 1981; 104(2):179-183.</p> <p>Katz HI, Prawer SE, Watson MJ, Scull TA, Peets EA. Mometasone furoate ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. Atrophogenic potential. Int J Dermatol 1989; 28(5):342-344.</p> <p>Schmidt H, Hjorth N, Holm P. Domoprednate, a new nonhalogenated topical steroid: comparison to hydrocortisone butyrate. Dermatologica 1987; 175(3):145-147.</p> <p>Brogden RN, Pinder RM, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Hydrocortisone 17-butyrate: a new topical corticosteroid preliminary report. Drugs 1976; 12(4):249-257.</p>	<p>Brak odpowiedniego punktu końcowego</p>

SPIS TABEL

Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.....	9
Tab. 2 Skuteczność leczenia łuszczycy skóry owłosionej preparatem Daivobet® i klobetazolem: odpowiedź na leczenie w skali IGA po 4 tygodniach leczenia.....	13
Tab. 3 Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie.....	14
Tab. 4 Skuteczność terapii systemowej u pacjentów z łuszczycą.....	15
Tab. 5 Skuteczność leków refundowanych stosowanych w systemowej terapii łuszczycy.....	16
Tab. 6 Odsetek pacjentów z nawrotem łuszczycy.....	17
Tab. 7 Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w toku przeglądu systematycznego.....	18
Tab. 8 Cena produktu leczniczego Daivobet® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.....	20
Tab. 9 Zestawienie danych dotyczących finansowania klobetazolu i hydrokortyzonu przez NFZ.....	21
Tab. 10 Średnie zużycie steroidów w okresie 4 tygodni.....	22
Tab. 11 Zużycie leków w okresie 4-tygodniowej terapii systemowej.....	23
Tab. 12 Zestawienie danych dotyczących finansowania metotreksatu, acytretyny i cyklosporyny przez NFZ.....	24
Tab. 13 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni dermatologicznej.....	26
Tab. 14 Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości wraz z określeniem zakresu zmienności.....	28
Tab. 15 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.....	29
Tab. 16 Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.....	29
Tab. 17 Cena zbytu netto produktów Daivobet® żel dla wartości 111 381 zł za QALY.....	29
Tab. 18 Wyniki analizy użyteczności kosztów: analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.....	31
Tab. 19 Wyniki analizy użyteczności kosztów: analiza wrażliwości, perspektywa połączona.....	33
Tab. 20 Cena zbytu netto produktów Daivobet® żel dla wartości 111 381 zł za QALY - analiza wrażliwości.....	35
Tab. 21 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w bazie MEDLINE (Ovid), na dzień 19.07.2012.....	46
Tab. 22 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 19.07.2012.....	48
Tab. 23 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy w bazie Cochrane, na dzień 19.07.2012.....	49
Tab. 24 Analizy ekonomiczne włączone do raportu.....	52
Tab. 25 Analizy ekonomiczne odrzucone na etapie selekcji publikacji na podstawie pełnych tekstów.....	52
Tab. 26 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 31.07.2012.....	54

Tab. 27 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 31.07.2012.....	55
Tab. 28 Strategia wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy w bazie Cochrane, na dzień 31.07.2012.....	56
Tab. 29 Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.	58
Tab. 30 Odrzucone publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia wraz z przyczynami odrzucenia.....	58
Tab. 31 Koszt punktu dla świadczeń wykonywanych w poradni dermatologicznej.	61
Tab. 32 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych klobetazolu do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (Ovid) z dnia 24.07.2012.....	62
Tab. 33 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych hydrokortyzonu do porównania pośredniego w bazie MEDLINE (PubMed) z dnia 03.08.2012.....	63
Tab. 34 Strategia wyszukiwania badań klobetazolu do porównania pośredniego w bazie EMBASE (Elsevier) z dnia 14.08.2012.....	63
Tab. 35 Strategia wyszukiwania badań hydrokortyzonu do porównania pośredniego w bazie EMBASE (Elsevier) z dnia 14.08.2012.....	64
Tab. 36 Strategia wyszukiwania badań klobetazolu do porównania pośredniego w bazie Cochrane z dnia 14.08.2012.....	64
Tab. 37 Strategia wyszukiwania badań hydrokortyzonu do porównania pośredniego w bazie Cochrane z dnia 14.08.2012.....	64
Tab. 38 Zestawienie włączonych badań skuteczności klobetazolu.....	67
Tab. 39 Zestawienie odrzuconych badań klobetazolu i hydrokortyzonu wraz z przyczynami odrzucenia.	67

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu (z pominięciem terapii biologicznej z uwagi na brak refundacji w Polsce).....	12
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności metotreksatu w porównaniu z cyklosporyną: odpowiedź na leczenie (PASI 75). Miara wyników: ryzyko względne. Model z efektami losowymi.	15
Ryc. 3 Metaanaliza grup stosujących metotreksat. Miara wyników - ryzyko. Model z efektami losowymi.....	16
Ryc. 4 Metaanaliza grup stosujących acytretynę. Miara wyników - ryzyko. Model z efektami stałymi.	16
Ryc. 5 Deterministyczna, jednokierunkowa analiza wrażliwości (wykres Tornado) - perspektywa NFZ.	39
Ryc. 6 Deterministyczna, jednokierunkowa analiza wrażliwości (wykres Tornado) - perspektywa wspólna.	40
Ryc. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Daivobet® stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (diagram QUOROM).....	51
Ryc. 8 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu łuszczycy (diagram QUOROM).	57
Ryc. 9 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań klobetazolu i hydrokortyzonu w łuszczycy skóry owłosionej głowy (diagram QUOROM).....	66

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Rowińska M, Golicki D, Niewada M. Daivobet® (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy zwykłej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza kliniczna. HealthQuest Warszawa 2012.
- ² Bottomley JM, Taylor RS, Rytrov 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. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):251-68.
- ³ Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:159-66.
- ⁴ 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 subjects with scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2005 Feb;16(1):31-6.
- ⁵ Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
- ⁶ Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive Meta-analysis Version 2*, Biostat, Englewood NJ (2005).
- ⁷ Poulin Y, Papp K, Bissonnette R, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2010 May;21(3):185-92.
- ⁸ 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. *Br J Dermatol.* 1994 Nov;131(5):678-83.
- ⁹ Castela E, Archier E, Devaux S, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 May;26 Suppl 3:36-46.
- ¹⁰ Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:919-926.
- ¹¹ Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002 Mar;21(2):271-92.
- ¹² Analiza post hoc SF-6D w celu uzyskania użyteczności stanu zdrowia w okresie 4-tygodni z badania MBL 0503INT, dane podmiotu odpowiedzialnego LEO Pharma za publikacją: Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytrov J. Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):269-84.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet® w żelu.

- ¹⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
- ¹⁶ Komunikaty DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii dla okresu: styczeń-wrzesień 2013, zamieszczone na stronie NFZ.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Szepietowski J, Reich A, Palotai T, et al. Zadowolenie pacjentów z leczenia przeciwłuszczykowego: wyniki badania PSO Survey w Polsce. *Dermatologia Kliniczna* 2009;11(3):129-133.
- ¹⁹ WHO http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 22.08.2012].
- ²⁰ Załącznik 5a do Zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r.
- ²¹ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm [dostęp: 07.01.2014].
- ²² 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. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8):1887-1901.
- ²³ Feldman SR, Yentzer BA. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis: a review of newer formulations. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):397-406.
- ²⁴ Zaleska A, Szepietowski J, Smok E, Źołyńska E. Leczenie miejscowe łuszczycy: analiza najczęściej stosowanych leków i preferencji pacjentów w wyborze podłoża preparatów. *Dermatologia Kliniczna* 2002;4(1-4):29-37.
- ²⁵ Holm MV, Ekman M, Rytto J. The cost-effectiveness of a new gel formulation of calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of scalp psoriasis in Norway. *Value Health* 2010; 13(7):A399.
- ²⁶ Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, et al. Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):269-84.
- ²⁷ Informator NFZ o umowach [dostęp: 31.12.2013].