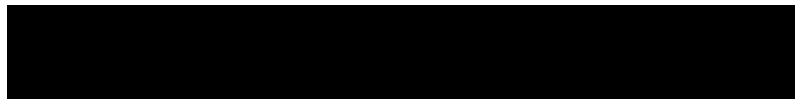


Daivobet® żel
(kalcypotriol/dipropionian betametazonu)
w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej
oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
tel.: (+48) 22 244 18 40, fax: (+48) 22 244 18 41

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 problemu decyzyjnego złożoną przez zleceniodawcę 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 obecnej aktualizacji:

- epidemiologia (str. 11),
- wytyczne praktyki klinicznej (dodano wytyczne NICE 2012; str. 17);
- opis interwencji na podstawie najnowszej wersji ChPL Daivobet® żel, opublikowanej na stronie URPL (str. 24);
- wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel (zidentyfikowano nowe badanie RCT – Menter 2013; str. 27);
- dotychczasowe finansowanie (str. 36);
- rekomendacje do finansowania wydane przez AOTM (luty 2013) i zagraniczne agencje HTA (str. 36).

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| Skróty i akronimy | 7 |
| 1 Cel analizy | 9 |
| 2 Populacja | 10 |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego | 10 |
| 2.2 Epidemiologia..... | 11 |
| 2.3 Patogeneza i etiologia..... | 15 |
| 2.4 Objawy..... | 16 |
| 2.5 Diagnostyka..... | 17 |
| 2.6 Leczenie | 17 |
| 2.7 Rokowanie | 18 |
| 3 Interwencja – kalcypotriol/dipropionian betametazonu | 24 |
| 3.1 Wskazania..... | 25 |
| 3.2 Dawkowanie | 25 |
| 3.3 Przeciwwskazania | 26 |
| 3.4 Działania niepożądane | 26 |
| 3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel..... | 27 |
| 4 Komparatory | 31 |
| 5 Efekty zdrowotne | 35 |
| 6 Dotychczasowe finansowanie | 36 |
| 6.1 Rekomendacje AOTM oraz stan refundacji w Polsce..... | 36 |
| 6.2 Rekomendacje innych agencji HTA..... | 37 |
| 7 Problem decyzyjny wg PICO | 39 |
| SPIS TABEL | 40 |
| SPIS RYCIN | 41 |
| PIŚMIENNICTWO | 42 |

SKRÓTY I AKRONIMY

| | |
|------|---|
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| bid | dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| HLA | antygeny zgodności tkankowej (ang. <i>human leukocyte antigen</i>) |
| nd | nie dotyczy |
| PASI | Skala Oceny Nasilenia Łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) |
| PDI | skala oceniająca stopień niepełnosprawności w łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Disability Index</i>) |
| qd | raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>) |
| RCT | randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| TSS | suma objawów klinicznych (<i>Total Sign Score</i>) |

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania preparatu Daivobet® żel (kalcypotriol + dipropionian betametazonu) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

Populację docelową w omawianym problemie decyzyjnym stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą skóry gładkiej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego oraz łuszczycą owłosionej skóry głowy. W poniższych podrozdziałach omówiono najważniejsze zagadnienia dotyczące przebiegu, rozpowszechnienia i leczenia choroby.

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Łuszczyca jest przewlekłą autoimmunologiczną, nawrotową chorobą skóry, o podłożu genetycznym. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Choroba objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, brunatno-czerwonych blaszek, o drobnopłatkowej złuszczonej powierzchni, początkowo drobnych, z czasem zlewających się w blaszki szerzące się obwodowo. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, uogólniać się na tułów a także pokrywać znaczne obszary skóry.

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

- łuszczycę zwykłą (łac. *psoriasis vulgaris*), kod ICD10: L40.0;
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*), kod ICD10: L40.1/3;
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*), kod ICD10: L40.5;

oraz

- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*) – postaci tej nie traktuje się jako odrębnej jednostki chorobowej, lecz jako skrajnie ciężką postać, mogącą wystąpić w przebiegu każdej z trzech powyższych odmian.¹

Duża różnorodność zmian skórnych pozwala na wydzielenie kilku podtypów każdego z wyżej wymienionych. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwykła (plackowata), występująca w ok. 80% przypadków.²

Wykwity łuszczycy zwykłej występują zazwyczaj nad wystającymi punktami kostnymi (łokcie, kolana, ręce, okolica krzyżowa) oraz na skórze owłosionej głowy. Szacuje się, że łuszczyca owłosionej skóry głowy pojawia się w 80% przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą.³

Problem łuszczycy nie dotyczy jedynie pacjenta i jego najbliższego otoczenia, lecz ma znacznie szerszy, społeczny zasięg. Pomimo iż łuszczyca nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jej kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych, w znaczący sposób determinując ich jakość życia.

2.2 Epidemiologia

Łuszczycy należy do najczęstszych dermatoz, badania epidemiologiczne prowadzone na całym świecie szacują częstość łuszczycy w granicach 0,3-4,8%.⁴ Częstość występowania choroby zależy od rasy i szerokości geograficznej i jest najwyższa w północnych obszarach Europy (4,8% populacji Norwegii), zaś najniższa wśród mieszkańców Afryki i Azji a także wśród niektórych grup etnicznych tj.: Indian Ameryki Północnej, Eskimosów, Mongołów, mieszkańców Afryki Wschodniej (0-0,8%).^{4,5} Średni współczynnik rozpowszechnienia choroby w populacji europejskiej wynosi ok. 2% (Tab. 1), a współczynnik zapadalności wynosi 100,5/100 tys. ludności.⁶

Przyjmując, że częstość występowania łuszczycy w Polsce nie odbiega od średniej wartości w Europie, liczbę osób z łuszczycą w Polsce szacuje się na ok. 760 000. Większość przypadków łuszczycy (80%) stanowi łuszczycy zwyczajna, co odpowiada liczbie ok. 600 000 chorych.² Wg opinii ekspertów, w ok. 25-30% przypadków łuszczycy występuje w postaci ciężkiej i umiarkowanej.⁷ Na tej podstawie można przypuszczać, że odsetek pacjentów z łuszczycą łagodną, poddającą się leczeniu miejscowemu, wynosi ok. 70-75%, co odpowiada liczbie ok. 420 000 – 450 000 chorych. Szacuje się, że łuszczycy skóry głowy występuje u 80% chorych z łuszczycą zwyczajną, co w warunkach polskich odpowiada liczbie ok. 350 000 pacjentów.³

Tab. 1
Rozpowszechnienie łuszczycy, na podstawie wyników badań epidemiologicznych.⁴

| Kraj | Identyfikator badania | Liczba pacjentów i badanej populacji (wiek) | Miara | Chorobowość [%] | Referencje |
|-----------------------|-----------------------|---|-------------|-----------------------------------|------------|
| Chorwacja | Barisic-Drusko 1989 | 8 416 | PT | 1,5 | [8] |
| Hiszpania | Ferrandiz 2001 | 12 938 (w-tnie grupy wiekowe) | LT | 1,2-1,4 | [9] |
| Włochy | Naldi 2004 | 3 660 (> 45 lat) | PT | 3,1 | [10] |
| Wlk. Brytania | Gelfand 2005a | 7 533 475 (w-tnie grupy wiekowe) | LT | 1,5 | [11] |
| Wlk. Brytania | Nevitt 1996 | 5 395 (w-tnie grupy wiekowe) | PT | 1,5 | [12] |
| Anglia | Rea 1976 | 2 180 (15-74 lat) | PT | 1,6 | [13] |
| Dania | Brandrup 1981 | 3 892 (16-99 lat) | LT | 3,2 (mężczyźni); 2,5 (kobiety) | [14] |
| Wyspy Owczce | Lomholt 1964 | 10 984 | PT | 2,8 | [15] |
| Szwecja | Lindgard 1986 | 159 200 | PP (10 lat) | 2,3 | [16] |
| Szwecja | Hellgren 1964 | 38 670 (> 6 lat) | PT | 2,0 | [17] |
| Norwegia | Kavli 1985a | 14 667 (20-54 lat) | LT | 4,8 | [18] |
| Norwegia | Braathan 1989 | 10 576 (w-tnie grupy wiekowe) | LT | 1,4 | [19] |
| Norwegia (Lapończycy) | Falk 1993 | 2 963 (w-tnie grupy wiekowe) | LT | 1,4 | [20] |
| Norwegia (Lapończycy) | Kavli 1985b | 2 000 | PP (4 lata) | 0,6 | [21] |
| USA | Koo 1996 | 50 000 (w-tnie grupy wiekowe) | LT | 2,6 | [22] |
| USA | Stern 2004 | 27 220 (> 18 lat) | LT | 2,2 | [23] |

| Kraj | Identyfikator badania | Liczba pacjentów i badanej populacji (wiek) | Miara | Chorobowość [%] | Referencje |
|-----------------------|-----------------------|---|-------|-----------------|------------|
| USA | Johnson 1978 | 20 749 (1-74 lat) | PT | 1,4 | [24] |
| USA (Afroamerykanie) | Gelfand 2005b | 2 443 (18 lat) | LT | 1,3 | [25] |
| Australia | Quirk 1979 | 1 037 (> 18 lat) | PT | 2,3 | [26] |
| Chiny | Yip 1984 | 670 000 | LT | 0,05-0,8 | [27] |
| średnia_świat | | | | 1,9 | |
| średnia_Europa | | | | 2,0 | |

PT – chorobowość punktowa (*point prevalence*); PP – chorobowość okresowa (*period prevalence*); LT – chorobowość w ciągu całego życia (*lifetime prevalence*)

2.3 Patogeneza i etiologia

Na chwilę obecną bezpośrednia przyczyna łuszczycy wciąż pozostaje nieznana. Istotą procesu chorobowego jest nadmierna proliferacja keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu komórek naskórka są następstwem zaburzenia funkcji limfocytów T. Ocenia się, iż u osoby chorej, u której zmiany łuszczycowe obejmują 20% powierzchni ciała, liczba limfocytów T w blaszkach łuszczycowych 3-krotnie przewyższa liczbę limfocytów krążących we krwi. Limfocyty pomocnicze CD4+(Th) dominują w skórze właściwej, natomiast limfocyty cytotoksyczne CD8+ (Tc), co jest swoistą cechą łuszczycy, gromadzą się głównie w naskórku.²⁸

Istnieją dwie teorie wyjaśniające związek pomiędzy hiperproliferacją keratynocytów i aktywacją układu immunologicznego. Pierwsza z nich sugeruje, że podstawą reakcji łuszczycowej są zaburzenia aktywacji układu immunologicznego. Stymulacja limfocytów i dalsza kaskada reakcji zapalnej miałyby w tym przypadku odbywać się przy udziale antygenów czy autoimmunizacji. Druga teoria zakłada, że genetycznie predysponowane keratynocyty są bezpośrednio aktywowane przez czynniki zewnętrzne i indukowane do syntezy i wydzielania cytokin, aktywujących limfocyty T.²⁹

Rozwój łuszczycy uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi. Choroba jest najprawdopodobniej poligenopatią, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, z niekompletną penetracją genu. Najwcześniej zdefiniowanym czynnikiem łączonym z występowaniem choroby jest układ antygenów zgodności tkankowej HLA, którego geny zlokalizowane są m.in. na krótkim ramieniu chromosomu 6. Stwierdzono, że u pacjentów z łuszczycą częściej występują niektóre fenotypy układu HLA, m.in. fenotyp HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, a zwłaszcza HLA-Cw6, którego gen zlokalizowano w *loci* nazwanym PSORS 1 (*psoriasis susceptibility locus*). PSOR 1 najsilniej predysponuje do zachorowania na łuszczycę. Wyniki najnowszych badań nad podłożem genetycznym łuszczycy wskazują również na inne geny związane z łuszczycą, zlokalizowane m.in. na chromosomie 1, 3, 4, 16 i 17.²⁹ Antygen HLA-Cw6 wpływa także na wiek ujawnienia się choroby i stanowi kryterium wyodrębnienia dwóch genetycznych typów łuszczycy:

- 1) typ I (młodzięczy) – ujawnia się zwykle przed 40. rokiem życia, charakteryzuje się częstym występowaniem wśród członków rodziny i ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami oraz obecnością antygeny HLA-Cw6 w 80% przypadków; stanowi ok. 75% wszystkich przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą;
- 2) typ II (dorosłych) – ujawnia się po 40. roku życia, ze szczytem zachorowania w 60. roku życia, raczej nie obserwuje się występowania rodzinnego, a przebieg jest łagodniejszy; obecność antygeny HLA-Cw6 stwierdza się w 15% przypadków; stanowi ok. 25% przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą.^{1,29}

Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych, których przykłady zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 2
Przykłady czynników predysponujących do wystąpienia łuszczycy.²⁹

| Rodzaj czynników | Przykłady |
|--------------------|--|
| Czynniki endogenne | <ul style="list-style-type: none"> • infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze) • leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, β-blokery, ACE-blokery, rzadko: niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny); • czynniki psychogenne (stres psychiczny); • czynniki endokrynne (hipokalcemia, wahania hormonalne w okresie ciąży lub menopauzy); • dieta, alkohol, papierosy |
| Czynniki egzogenne | <ul style="list-style-type: none"> • szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej już skóry (określany mianem objawu Köebnera); • czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, leczenie akupunkturą); • czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne, podrażnienia preparatami zewnętrznymi stosowanymi w terapii); • dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyn powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych) |

2.4 Objawy

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

typów łuszczycy zmianom skórnyom towarzyszyć mogą zmiany paznokciowe; sytuacja taka dotyczy ok. 1/3 pacjentów.²⁹

Skóra głowy często stanowi pierwszą lokalizację zmian łuszczycowych. Kliniczne objawy łuszczycy w obrębie skóry głowy są bardzo zmienne – od niewielkiego, ledwo dostrzegalnego złuszczenia do nasilonej hiperkeratozy. Choroba przyjmuje postać zgrubiałych placków, dokładnie odgraniczonych od skóry zdrowej lub rozlanych na czoło i skórę za uszami.³⁰ U niektórych pacjentów może wystąpić łagodna, zazwyczaj przejściowa, utrata włosów, a w ciężkich przypadkach – łysienie bliznowaciejące.³¹

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

2.5 Diagnostyka

Diagnostyka łuszczycy opiera się na wywiadzie lekarskim a także widocznych objawach skórnych. W przypadku wątpliwości lekarz może zlecić wykonanie badania histopatologicznego. W obrazach histopatologicznych stwierdza się obecność parakeratotycznej warstwy rogowej (zawierającej resztki jąder komórkowych), a w jej obrębie:

- ogniskową akumulację granulocytów obojętnochłonnych (tzw. mikroropnie munro),
- brak warstwy ziarnistej,
- pogrubienie warstwy kolczystej,
- zwiększoną liczbę podziałów w obrębie warstwy podstawnej naskórka.

2.6 Leczenie

Mimo postępów w terapii łuszczyca pozostaje nadal chorobą, w której leczenie doprowadza jedynie do uzyskania remisji zmian, a nie eliminuje choroby na stałe i musi być prowadzone z okresowymi przerwami do końca życia. Czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem ograniczają skuteczność terapii to przede wszystkim spadająca efektywność w czasie; ryzyko poważnych, kumulujących się działań ubocznych; wygoda stosowania a także koszt leczenia. Istnieje wiele schematów leczenia, każdy z nich jednak musi być indywidualnie dobrany dla każdego z pacjentów.

U większości chorych z łżejszymi postaciami łuszczycy, zajmującymi nie więcej niż 25% powierzchni skóry, wystarczające jest leczenie miejscowe. W terapii miejscowej stosuje się preparaty zawierające hormony kortykosteroidowe, pochodne witaminy D, kwas salicylowy, ditranol, dziegcie. W przypadku łuszczycy skóry głowy, z uwagi na obecność włosów, istnieje szczególna trudność w stosowaniu leków miejscowych. Aplikację na

skórę owłosioną ułatwiają preparaty, o odpowiedniej konsystencji (m.in. szampony, żele).

W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego, stosuje się terapie ogólne: fotochemioterapię (kąpiel lub podanie doustne psoralenu wraz z naświetlaniem UVA lub UVB [PUVA, PUVB]) lub retinoidy (ew. łączone z PUVA), leki immunosupresyjne, głównie metotreksat lub cyklosporynę a także leki biologiczne, inhibitory TNF-alfa (m.in. etanercept, adalimumab, infliksimab). Wskazaniami do leczenia ogólnego w łuszczycy są ponadto: zmiany zajmujące ponad 25% powierzchni ciała, przebieg choroby znacznie obciążający psychicznie chorego lub uniemożliwiający wykonywanie pracy zawodowej, łuszczycy krostkowa, łuszczycy stawowa, erytrodermia łuszczycowa.³²

W Tab. 3 przedstawiono wytyczne miejscowego leczenia łuszczycy zgodne z rekomendacjami agencji i organizacji międzynarodowych. Wszystkie wymienione publikacje rekomendują stosowanie miejscowych kortykosteroidów, analogów witaminy D₃ oraz połączenia obu substancji w leczeniu łuszczycy zwykłej, ze względu na wyższą skuteczność w porównaniu z alternatywnymi terapiami miejscowymi, potwierdzoną wysokiej jakości badaniami klinicznymi. W przypadku łuszczycy skóry nieowłosionej rekomendacje dotyczą tylko preparatów w postaci maści; w momencie publikowania wytycznych połączenie kalcypotriolu z betametazonem w postaci żelu przeznaczone było tylko do stosowania w obrębie owłosionej skóry głowy. Wytyczne kliniczne przygotowane przez NICE w październiku 2012 roku zalecają stosowanie preparatów złożonych, bez wyszczególnienia postaci leku.

2.7 Rokowanie

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

Tab. 3

Zestawienie wytycznych klinicznych odnośnie miejscowego leczenia łuszczycy zwykłej obowiązujących na terenie Wlk. Brytanii, Niemiec, Szkocji, Kanady oraz USA (w większości wytyczne dotyczą maści lub nie precyzują postaci leku).*

| Kraj | Poziom rekomendacji | Treść rekomendacji |
|----------------------------|---------------------|--|
| Polska (PTD) ³³ | nd | <p>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne wit. D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteoidem, • cygnolina, • monoterapia pochodnymi wit. D₃, <p>leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek</p> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres, • pochodne wit. A (tazaroten), • dziegiec |
| | nd | <p>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne wit. D₃ w połączeniu z glikokortykosteoidem na podłożu żelowym, • glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dziegiec w postaci szamponów, • pochodne wit. D₃ w monoterapii, |

| Kraj | Poziom rekomendacji | Treść rekomendacji |
|---|---------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • spirytus cygnolinowy |
| Szkocja ³⁴ (SIGN) | | ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ |
| | A | Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej. |
| | A | W długoterminowym leczeniu miejscowym rekomendowane jest stosowanie analogów wit. D ₃ . |
| | B | W sytuacji, gdy analogi wit. D ₃ są nieefektywne lub nietolerowane, rekomendowane jest stosowanie ditranolu, smoły węglowej lub tazarotenu w odpowiedniej grupie pacjentów. |
| | D | Długoterminowe, regularne miejscowe leczenie silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami jest nierekomendowane, z uwagi na działania niepożądane. |
| | | ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY |
| | B | Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D ₃ jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy. |
| | ✓ | Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, smołę węglową, oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych. Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie. |
| Wlk. Brytania ³⁵ (<i>British Association of Dermatologists</i>) | | ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ |
| | nd | Kalcypotriol jest skuteczniejszy niż kalcytriol, takalcytol, smoła węglowa i ditranol w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej. Kalcypotriol ma zbliżoną skuteczność do miejscowych kortykosteroidów. Leczenie kalcypotriolem jest wolne od działań niepożądanych typowych dla miejscowych kortykosteroidów, aczkolwiek wiąże się z częstym występowaniem reakcji drażniących. Kalcypotriol stanowi jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu. |
| | nd | Kalcypotriol/betametazon jest skuteczniejszy niż stosowanie każdego składnika osobno. Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany w leczeniu długoterminowym tylko w skojarzeniu z kalcypotriolem w monoterapii (np. kalcypotriol/betametazon i kalcypotriol naprzemiennie w okresach 4-tygodniowych). Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowa- |

| Kraj | Poziom rekomendacji | Treść rekomendacji |
|---------------------------------------|--|---|
| Wlk. Brytania ³⁶ (NICE) | | ny jako terapia drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia kalcypotriolem. |
| | | ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY |
| | nd | Rekomendowaną terapią I rzutu są preparaty zawierające smołę węglową, które mogą być stosowane w połączeniu z kwasem salicylowym, preparatami zawierającym olej, miejscowym kortykosteroidem o silnym działaniu lub kalcypotriolem lub w połączeniu z więcej niż jednym z ww. |
| | | ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ |
| | nd | Rekomendowaną terapią inicjującą jest silny kortykosteroid oraz witamina D ₃ lub analog witaminy D ₃ , aplikowane oddzielnie, raz dziennie przez 4 tyg. |
| | nd | Leczeniem drugiego rzutu powinna być monoterapia witaminą D ₃ lub analogiem witaminy D ₃ dwa razy dziennie. |
| | nd | Jeżeli leczenie monoterapią wit. D ₃ /analogiem wit. D ₃ nie przyniesie oczekiwanych rezultatów po 8-12 tyg. zaleca się leczenie silnym kortykosteroidem lub smołą węglową |
| | nd | Produkty złożone, zawierające kalcypotriol i dipropionian betametazonu zalecane są po niepowodzeniu ww. leczenia. |
| | nd | Leczenie bardzo silnym kortykosteroidem zaleca się wyłącznie w szczególnych przypadkach, przez maksymalny okres do 4 tyg, jeżeli wszystkie ww. opcje terapeutyczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. |
| | ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY | |
| nd | Rekomendowaną terapią inicjującą są silne kortykosteroidy, stosowane przez 4 tyg. Jeżeli leczenie silnym kortykosteroidem przez 4 tyg. nie przyniesie oczekiwanych rezultatów zaleca się stosować silny kortykosteroid w postaci szamponu lub pianki oraz/lub produkty zawierające kwas salicylowy, emolienty lub oleje, usuwające przylegający zrogowaciały naskórek przed aplikacją kortykosteroidu. | |
| nd | Leczeniem drugiego rzutu powinny być produkty złożone zawierające kalcypotriol i dipropionian betametazonu przez 4 tyg. lub witamina D/analogi witaminy D ₃ aplikowane raz dziennie (wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą stosować kortykosteroidów oraz w łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczycy). | |

| Kraj | Poziom rekomendacji | Treść rekomendacji |
|--|---------------------|--|
| Niemcy ³⁷ (<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>) | nd | Rekomendowaną terapią trzeciego rzutu są bardzo silne kortykosteroidy, smoła węglowa |
| | | ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ |
| | A | Miejscowe kortykosteroidy są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej. |
| | A | Analogi wit. D ₃ są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia). |
| | B | Tazaroten może być stosowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej. |
| Niemcy ³⁸ (<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i>) | B | Ditranol jest rekomendowany w monoterapii jako terapia wprowadzająca w leczeniu szpitalnym. |
| | | ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY |
| | nd | Miejscowe kortykosteroidy i analogi wit. D ₃ stosowane w monoterapii oraz w skojarzeniu ze sobą są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy. |
| | nd | Rekomendowaną terapią inicjującą, przy znacznym nasileniu zmian chorobowych, jest terapia kwasem salicylowym, kontynuowana przez kilka dni. |
| | nd | Preparaty zawierające smołę węglową nie są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy. |
| Kanada ³⁹ (<i>Canadian Dermatology Association</i>) | nd | Ditranol jest rekomendowany w przypadkach opornych na leczenie. |
| | | ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ |
| | A | Miejscowe kortykosteroidy są rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy zwykłej. |
| | A | Miejscowe leczenie kalcypotriolem oraz kalcypotriolem w skojarzeniu z betametazonem jest rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy zwykłej. |
| | B | W odpowiedniej grupie pacjentów, tazaroten może być stosowany sam lub w skojarzeniu z kortykosteroidami. |

| Kraj | Poziom rekomendacji | Treść rekomendacji |
|---|---------------------|--|
| | | ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY |
| | A | Miejscowe kortykosteroidy oraz kalcypotriol są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. |
| USA ⁴⁰ (<i>American Academy of Dermatology</i>) | | ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ |
| | A | Kortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu (z innymi lekami miejscowymi, promieniowaniem UV) są rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej. |
| | A | Analogii wit. D ₃ w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami są rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej. |
| <p>* Z uwagi na brak wytycznych odnośnie stosowania preparatu kalcypotriol/betametazon w postaci żelu w łuszczycy skóry gładkiej, przedstawiono wytyczne stosowania leku w postaci maści.</p> <p>A – rekomendacja oparta na spójnych i wysokiej jakości dowodach (metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej. B – rekomendacja oparta na spójnych dowodach o umiarkowanej jakości (badania obserwacyjne obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu, przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodach ekstrapolowanych z badań o wysokiej jakości. C – rekomendacja oparta na spójnych dowodach o niższej jakości (badania obserwacyjne obarczone niskim ryzykiem błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodach ekstrapolowanych z badań o umiarkowanej jakości. D – rekomendacja oparta na opinii ekspertów, opisach przypadków.</p> <p>✓ – zalecana praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy ekspertów uczestniczących w przygotowaniu wytycznych</p> | | |

3 INTERWENCJA – KALCYPOTRIOL/DIPROPIONIAN BETAMETAZONU

Żel zawierający połączenie kalcypotriolu 0,05 mg i dipropionianu betametazonu 0,5 mg zarejestrowany jest w Polsce pod nazwą handlową Daivobet®.

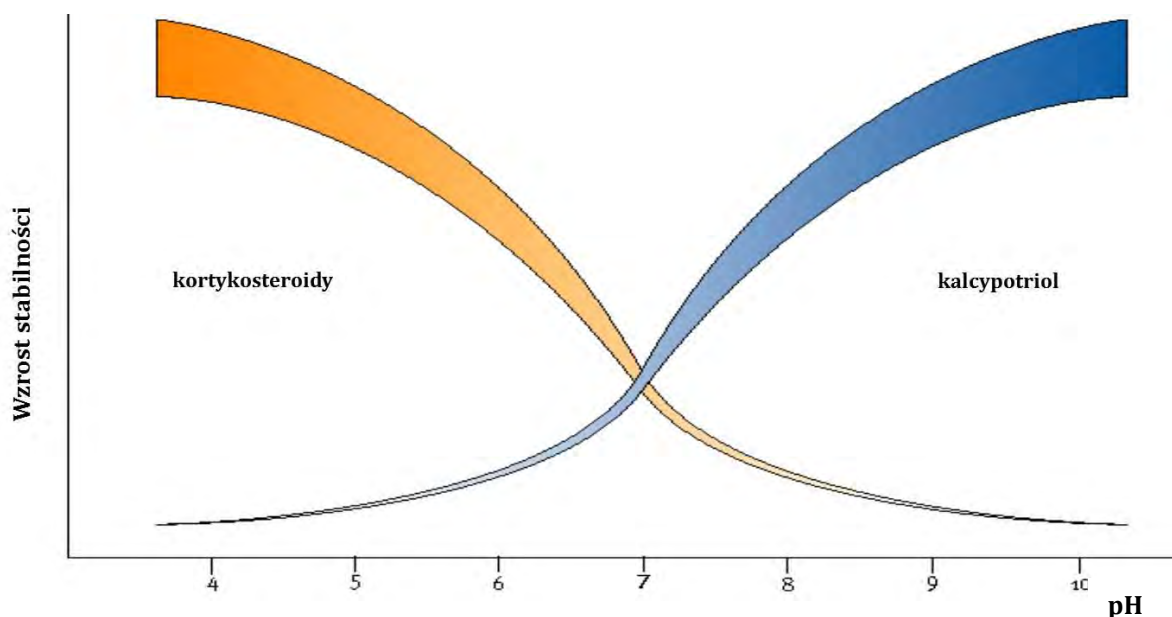
Tab. 4
Podstawowe informacje na temat preparatu Daivobet®.^{41,42}

| | |
|---|--|
| <i>Nazwa handlowa</i> | Daivobet (50 µg + 0,5 mg)/g żel |
| <i>Nazwa międzynarodowa</i> | <i>Calcipotriolum, Betamethasoni dipropionas</i> |
| <i>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</i> | leki przeciwłuszczykowe do stosowania miejscowego, kalcypotriol w połączeniu z innymi lekami (D05 AX 52) |
| <i>Postać farmaceutyczna</i> | żel |
| <i>Skład</i> | 0,05mg kalcypotriolu + 0,5 mg dipropionianu betametazonu w 1g żelu |
| <i>Data dopuszczenia do obrotu</i> | bd |
| <i>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski</i> | 19744 |
| <i>Podmiot odpowiedzialny</i> | LEO Pharma A/S 55, Industriparken DK-2750 Ballerup Dania |

Daivobet® jest pierwszą i jedyną terapią oferującą korzyści płynące z dwóch uzupełniających się mechanizmów działania: miejscowego sterydu w postaci dipropionianu betametazonu i analogu witaminy D₃, kalcypotriolu. Dopóki nie opracowano preparatu Daivobet®, kalcypotriol i steryd nie mogły być stosowane jednocześnie, ponieważ wykazują optymalną stabilność w środowiskach o różnym poziomie pH (Ryc. 1).

Ryc. 1

Stabilność kortykosteroidów oraz kalcyotropriolu w zależności od pH (źródło: dane dostarczone przez producenta).



Analog witaminy D₃ i miejscowy steryd działają na łuszcycę w różny sposób. Kalcyotropriol normalizuje funkcjonowanie naskórka (indukcja różnicowania i hamowanie proliferacji keratynocytów) oraz zmniejsza stan zapalny. Dipropionian betametazonu działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężając na naczynia krwionośne i immunosupresyjnie.

3.1 Wskazania

Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.

Przed wprowadzeniem na rynek preparatu Daivobet® żel, połączenie kalcyotropriol/betametazon w postaci żelu (dostępne pod nazwą handlową Xamiol®) wskazane było tylko w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

3.2 Dawkowanie

Dorośli

Żel Daivobet należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę.

W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy dawka standardowa dawka leku wynosi od 1 g do 4 g żelu na dobę.

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcyotropriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami

leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.

Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie żelem Daivobet.

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania żelu Daivobet u dzieci poniżej 18 roku życia nie została ustalona. Brak jest dostępnych danych.

3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do leczenia preparatem Daivobet® są następujące:

- nadwrażliwość na substancje czynne (kalcypotriol lub dipropionian betametazonu) lub substancje pomocnicze;
- erythrodermia łuszcycowa, łuszczyca złuszczającą i łuszczyca krostkową;
- zaburzenia metabolizmu wapnia;
- wirusowe zakażenie skóry (opryszczka, ospa wietrzna);
- grzybicze lub bakteryjne zakażenie skóry;
- zrażenia pasożytnicze;
- zmiany skórne w przebiegu gruźlicy lub kiły;
- inne zmiany skórne: okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia, rany, świąd w okolicach odbytu i narządów płciowych.

3.4 Działania niepożądane

W programie klinicznym produktu Daivobet® a także w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek zidentyfikowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli.

Tab. 5

Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia żelem Daivobet® wg EMA.

| Klasyfikacja układów i narządów | Często ≥ 1/100 do < 1/10 | Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100 |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|
| zaburzenia oka | | podrażnienie oka |
| zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | świąd | zaostrenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, |

| Klasyfikacja układów i narządów | Często ≥ 1/100 do < 1/10 | Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100 |
|---------------------------------|-----------------------------|--|
| | | zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa |

3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe informacje na temat wstępnie zidentyfikowanych randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących efektywności klinicznej preparatu Daivobet® żel w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w żelu. Technologię porównywano z kalcypotriolem i betametazonem stosowanymi w monoterapii, jak również z takalcytolem i placebo.

We wstępnym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat łączący kalcypotriol i betametazon z tymi substancjami podawanymi osobno w leczeniu skojarzonym (np. kalcypotriol stosowany rano i betametazon wieczorem).

Tab. 6

Charakterystyka wstępnie zidentyfikowanych badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu (50 µg +0,5 mg/g) w postaci żelu w leczeniu łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

| Lp. | Badanie | Liczebność populacji | Czas obserwacji (tygodnie) | Populacja | Interwencja (postać) | Komparatory (postać) | Metoda badania |
|-----|--------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------|---|---|----------------|
| 1. | Fleming 2010 | 364 | 8 | łuszczycy zwykła | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) | <i>Gr.2:</i> kalcypotriol <i>qd</i> (żel) <i>Gr.3:</i> dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) <i>Gr.4:</i> placebo (żel) | RCT |
| 2. | Langley 2011 | 458 | 8 | łuszczycy zwykła | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) | <i>Gr.2:</i> takalcytol <i>qd</i> (maść) <i>Gr.3:</i> placebo (żel) | RCT |
| 3. | Menter 2013 | 1 152 | 8 | łuszczycy zwykła | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) | <i>Gr.2:</i> kalcypotriol <i>qd</i> (żel) <i>Gr.3:</i> dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) <i>Gr.4:</i> placebo (żel) | RCT |
| 4. | Luger 2008 | 869 | 52 | łuszczycy owłosionej skóry głowy | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) | <i>Gr.2:</i> kalcypotriol <i>qd</i> (preparat na skórę owłosioną głowy) | RCT |

| Lp. | Badanie | Liczebność populacji | Czas obserwacji (tygodnie) | Populacja | Interwencja (postać) | Komparatory (postać) | Metoda badania |
|-----|--------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------|---|---|----------------|
| 5. | Buckley 2008 | 218 | 8 | łuszczyca owłosionej skóry głowy | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy) | <i>Gr.2:</i> dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy) | RCT |
| 6. | Jemec 2008 | 1505 | 8 | łuszczyca owłosionej skóry głowy | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy) | <i>Gr.2:</i> kalcypotriol <i>qd</i> <i>Gr.3:</i> dipropionian betametazonu <i>qd</i> <i>Gr.4:</i> placebo <i>Gr.2,3,4:</i> (preparat na skórę głowy) | RCT |
| 7. | Kragballe 2009 Ortonne 2009 | 312 | 8 | łuszczyca owłosionej skóry głowy | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy) | <i>Gr.2:</i> kalcypotriol <i>bid</i> (roztwór na skórę) | RCT |
| 8. | van de Kerkhof 2009 | 1418 | 8 | łuszczyca owłosionej skóry głowy | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy) | <i>Gr.2:</i> kalcypotriol <i>qd</i> <i>Gr.3:</i> dipropionian betametazonu <i>qd</i> <i>Gr.2,3:</i> (preparat na skórę głowy) | RCT |

| Lp. | Badanie | Liczebność populacji | Czas obserwacji (tygodnie) | Populacja | Interwencja (postać) | Komparatory (postać) | Metoda badania |
|-----|-------------|----------------------|----------------------------|--|--|---|----------------|
| 9. | Tyring 2010 | 177 | 8 | Łuszczyca owłosionej skóry głowy pacjenci rasy czarnej i Latynosi | <i>Gr.1:</i> kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy) | <i>Gr.2:</i> placebo (preparat na skórę głowy) | RCT |

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), komparatorem dla oceniającej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁴³ Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Przy wyborze komparatorów do niniejszej analizy kierowano się lekami stosowanymi w pierwszej kolejności a także sposobem refundacji leków w Polsce.

Leki dostępne w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej to: kortykosteroidy, analogi wit. D₃ (kalcypotriol, takalcytol), ditranol, kwas salicylowy oraz preparaty na bazie dziegci. Zgodnie z wytycznymi leczenia, przedstawionymi w Tab. 3, najczęściej rekomendowana terapia w łuszczycy zwyczajnej (w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy) obejmuje kortykosteroidy oraz analogi wit. D₃ w monoterapii lub terapii skojarzonej. Ze względu na utrudnioną aplikację, preparaty stosowane w łuszczycy owłosionej skóry głowy występują pod postacią płynu, szamponu lub żelu.

Połączenie kortykosteroidu o silnym działaniu (dipropionianu betametazonu) z analogiem wit. D₃ (kalcypotriolem) dostępne jest pod postacią preparatu Daivobet®, jednak oba aktywne składniki mogą być stosowane osobno. W Polsce refundowane są 4 rodzaje kortykosteroidów o: słabej sile działania (hydrokortyzon), umiarkowanej sile działania (deksametazon), dużej sile działania (flutykazon) oraz bardzo dużej sile działania (klobetazol). Obecnie (stan na 24.01.2014) ww. substancje połączone są w dwie grupy limitowe: kortykosteroidy dermatologiczne – o słabej i średniej sile działania (grupa limitowa 55.0: deksametazon, hydrokortyzon) oraz dużej sile działania (grupa limitowa 56.0: klobetazol, flutykazon; patrz rozdz. 6).

Wobec powyższego najbardziej optymalną strategią jest porównanie preparatu Daivobet® z miejscowymi kortykosteroidami o dużej sile działania (betametazon oraz refundowane – flutykazon); analogami wit. D₃ (kalcypotriol, takalcytol) a także ze składnikami leku w leczeniu skojarzonym, ale stosowanymi jako osobne preparaty.

W poniższych tabelach przedstawiono podstawowe informacje odnośnie komparatorów zastosowanych w analizie.

Tab. 7
Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających analogi wit. D₃.

| | Kalcypotriol^{44,45} | Takalcytol^{45,46} |
|---|--|--|
| Grupa ATC (kod ATC) | leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, analogi wit. D ₃ (D05 AX 02) | leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, analogi wit. D ₃ (D05 AX 04) |
| Postać farmaceutyczna: wskazania | krem, maść: łuszczyca zwykła płyn: łuszczyca owłosionej skóry głowy | maść: łuszczyca zwykła emulsja: łuszczyca owłosionej skóry głowy |
| Przeciwwskazania | nadwrażliwość na kalcypotriol lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych leku; zaburzenia gospodarki wapniowej | nadwrażliwość na składniki preparatu; ciąża i okres karmienia piersią; łuszczyca krostkowa i grudkowa; zaburzenia gospodarki wapniowej; ciężka niewydolność wątroby, nerek bądź serca; obszary skóry przekraczające 15% jej całkowitej powierzchni (tj. powyżej 10 g maści dziennie); sączące zmiany rumieniowe, jeżeli jest z tym związana wyraźna okluzja. |
| Dawkowanie | 2 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe | 1 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe |
| Działania niepożądane | miejscowe, przemijające podrażnienie skóry; rzadko zapalenie skóry twarzy | przemijające, miejscowe reakcje skórne o łagodnym przebiegu (świąd, pieczenie, zaczerwienienie); rzadko kontaktowe zapalenie skóry lub nasilenie objawów łuszczycy |

Tab. 8
Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.

| | Betametazon^{45,47,48} | Flutykazon⁴⁹ |
|---|---|---|
| Grupa ATC (kod ATC) | kortykosteroidy stosowane w dermatologii, o silnym działaniu (D07 AC 01) | kortykosteroidy stosowane w dermatologii, o silnym działaniu (D07 AC 17) |
| Postać farmaceutyczna: wskazania | maść, krem: łuszczycy, ostry i przewlekły wyprysk kontaktowy, niektóre postacie erytrodermii, liszaj czerwony, atopowe zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty, neurodermit, łysienie plackowate, ukąszenia owadów płyn: łuszczycy owłosionej skóry głowy, cięższe postacie łojotokowego zapalenia skóry, liszaja płaskiego i alergicznego zapalenia skóry, wyprysk kontaktowy, liszaj rumieniowaty | maść, krem: łuszczycy, wyprysk (dziecięcy, atopowy, pieńżkowany, kontaktowy), świerzbiączka guzkowa i ograniczona, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty, erytrodermia, ukąszenia owadów |
| Przeciwwskazania | nadwrażliwość na składniki preparatu; zapalenie skóry okołowargowej, trądzik pospolity, trądzik różowaty, atrofia skóry, rybia łuska, owrzodzenia, rany, w pieluszkowym zapaleniu skóry; grzybicze, wirusowe, pasożytnicze lub bakteryjne zakażenia skóry; zmiany w okolicy odbytu i narządów płciowych | |
| Dawkowanie | 1 x/dzień lub 2 x/dzień | 2 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe |

| | | Betametazon ^{45,47,48} | Flutykazon ⁴⁹ |
|-------------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------|
| | aplikacja na zmiany chorobowe | | |
| <i>Działania niepożądane</i> | zaczerwienienie i rumień w miejscu aplikacji, pieczenie, podrażnienie, swędzenie, tworzenie pęcherzyków, zapalenie mieszków włosowych, suchość skóry, nadmierne owłosienie, trądzik posteroïdowy, odbarwienie skóry, zapalenie skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, maceracja skóry, wtórne zakażenia, zanik skóry, rozstępy skórne, potówki. | | |

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁴³

W analizie skuteczności badanego preparatu Daivobet® do punktów końcowych o istotnym znaczeniu w przebiegu leczenia łuszczycy zaliczono:

- wskaźnik odpowiedzi na leczenie PASI[†]
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie TSS[‡];
- odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta;
- jakość życia pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa opiera się na włączonych do analizy randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem następujących zdarzeń:

- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane dotyczące poszczególnych układów i narządów,
- działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zgony.

[†] Skala Oceny Nasilenia Łuszczycy (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*)

[‡] *Total Sign Score* (TSS) – suma objawów klinicznych (kolor, grubość, ułuszkowienie zmian chorobowych) ocenianych z osobna.

6 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

6.1 Rekomendacje AOTM oraz stan refundacji w Polsce

W dniu 26 marca 2012 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Daivobet® maść, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej, jako świadczenia gwarantowanego. W uzasadnieniu Rada wskazała na potwierdzoną badaniami klinicznymi wysoką skuteczność terapii łączonej kalcypotriol/betametazon oraz zmniejszone ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych, w porównaniu z monoterapią każdą substancją z osobna.⁵⁰ Dnia 18 lutego 2013 ponownie Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację w sprawie zasadności finansowania leku Daivobet® żel we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy i miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej. Rada zaproponowała, by lek dostępny był w ramach nowej grupy limitowej z sugerowanym 30% poziomem odpłatności.^{51,52} Prezes Agencji podtrzymał stanowisko Rady Przejrzystości o zasadności finansowania leku ze środków publicznych.⁵³

W chwili obecnej preparat Daivobet®, jak również jego składniki (kalcypotriol i betametazon) nie są refundowane ze środków publicznych.

W skład leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej, finansowanych w Polsce z funduszy publicznych, w ramach refundacji aptecznej, wchodzi: kortykosteroidy dermatologiczne – o słabej i średniej sile działania (grupa limitowa 55.0: deksametazon, hydrokortyzon) oraz dużej sile działania (grupa limitowa 56.0: klobetazol, flutykazon). W poniższej tabeli zestawiono preparaty zawierające kortykosteroidy, podlegające refundacji oraz informacje na temat sposobu ich finansowania, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.⁵⁴

Tab. 9

Wykaz refundowanych kortykosteroidów o silnym działaniu miejscowym.⁵⁴

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Postać leku | Poziom odpłatności |
|--|----------------|----------------------|------------------|--------------------|
| Leki dostępne w aptece na receptę, gr. limitowa 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania | | | | |
| Clobetasolum | Dermovate | 25 g (tuba) | krem | 50% |
| Clobetasolum | Dermovate | 25 g (tuba) | maść | 50% |
| Clobetasolum | Dermovate | 25 ml (but.) | roztwór na skórę | 50% |

| | | | | |
|--|------------------------|-----------------|------------------|-----|
| Clobetasolum | Dermovate | 50 ml (but.) | roztwór na skórę | 50% |
| Clobetasolum | Dermovate | 50 ml | roztwór na skórę | 50% |
| Fluticasonum | Cutivate | 15 g | krem | 50% |
| Fluticasonum | Cutivate | 15 g | maść | 50% |
| Leki dostępne w aptece na receptę, gr. limitowa 55.0 - Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania | | | | |
| Dexamethasonum | Dexapolcort | 30 ml (16,25 g) | aerozol na skórę | 50% |
| Dexamethasonum | Dexapolcort | 55 ml (32,5 g) | aerozol na skórę | 50% |
| Hydrocortisonum | Hydrocortisonum AFP | 15 g | krem | 50% |
| Hydrocortisonum | Laticort 0,1% | 20 ml | Płyn na skórę | 50% |

6.2 Rekomendacje innych agencji HTA

W poniższej tabeli zestawiono rekomendacje w sprawie finansowania preparatów zawierających połączenie kalcypotriol/betametazon, wydane przez polską, szkocką, francuską, australijską oraz nowozelandzką agencję HTA.

Rekomendacje donoszą się zarówno do preparatów w postaci maści (Daivobet®/Dovobet®) w leczeniu łuszczycy zwykłej, jak również do preparatów w postaci żelu (Xamiol®) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

W każdym przypadku rekomendowano finansowanie preparatów ze środków publicznych.

Tab. 10
Rekomendacje w sprawie stosowania preparatu łączącego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, wydane przez organizacje HTA.

| Nazwa organizacji | Data wystawienia rekomendacji | Postać farmaceutyczna (wskazanie) | Rekomendacja |
|---|-------------------------------|--|------------------------|
| Scotish Medicine Consortium (SMC) ⁵⁵ | 11.2005 | maść (łuszczycy zwykła) | pozytywna rekomendacja |
| Scotish Medicine Consortium (SMC) ⁵⁶ | 07.2009 | żel (łuszczycy owłosionej skóry głowy) | pozytywna rekomendacja |

| Nazwa organizacji | Data wystawienia rekomendacji | Postać farmaceutyczna (wskazanie) | Rekomendacja |
|--|-------------------------------|--|---|
| <i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> ⁵⁷ | 05.2007 | maść (łuszczyca zwykła) | pozytywna rekomendacja |
| <i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> ⁵⁸ | 04.2009 | żel (łuszczyca owłosionej skóry głowy) | pozytywna rekomendacja |
| <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i> ⁵⁹ | 07.2009 | maść (łuszczyca zwykła) | pozytywna rekomendacja w populacji pacjentów, u których monoterapia z kalcypotriolem lub miejscowymi kortykosteroidami jest nieskuteczna. |
| <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i> ⁶⁰ | 07.2008 | maść (łuszczyca zwykła) | pozytywna rekomendacja |
| <i>Agencja Oceny Technologii Medycznych</i> | 03.2012 | maść (łuszczyca zwykła) | pozytywna rekomendacja |
| <i>Agencja Oceny Technologii Medycznych</i> | 02.2013 | żel (łuszczyca zwykła, łuszczyca skóry głowy) | pozytywna rekomendacja |

7 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena zasadności refundacji preparatu Daivobet® (kalcypotriol + dipropionian betametazonu) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Tabela poniżej przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 11
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| | |
|--|--|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z łuszczycą zwykłą skóry gładkiej • pacjenci z łuszczycą zwykłą owłosionej skóry głowy |
| Interwencja | kalcyipotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu, stosowany raz dziennie |
| Komparatory | analogi wit. D ₃ : <ul style="list-style-type: none"> ✓ kalcypotriol, ✓ takalcytol; miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ betametazon ✓ flutykazon stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów |
| Wyniki analizy klinicznej | <ul style="list-style-type: none"> ✓ wskaźnik odpowiedzi na leczenie PASI oraz TSS ✓ odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta ✓ jakość życia pacjentów ✓ bezpieczeństwo terapii |
| Wyniki analizy ekonomicznej | <ul style="list-style-type: none"> ✓ koszt jednego roku życia w pełnym zdrowiu (zł/QALY) |
| Wyniki analizy wpływu na budżet | <ul style="list-style-type: none"> ✓ wpływ na budżet płatnika publicznego ✓ wpływ na wydatki pacjentów z tytułu współpłacenia za leki ✓ organizacja systemu ochrony zdrowia ✓ aspekty etyczne i społeczne |

SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tab. 1 Rozpowszechnienie łuszczycy, na podstawie wyników badań epidemiologicznych. ⁴ | 13 |
| Tab. 2 Przykłady czynników predysponujących do wystąpienia łuszczycy. ²⁹ | 16 |
| Tab. 3 Zestawienie wytycznych klinicznych odnośnie miejscowego leczenia łuszczycy zwykłej obowiązujących na terenie Wlk. Brytanii, Niemiec, Szkocji, Kanady oraz USA (w większości wytyczne dotyczą maści lub nie precyzują postaci leku).* | 19 |
| Tab. 4 Podstawowe informacje na temat preparatu Daivobet®. | 24 |
| Tab. 5 Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia żelem Daivobet® wg EMA..... | 26 |
| Tab. 6 Charakterystyka wstępnie zidentyfikowanych badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu (50 µg +0,5 mg/g) w postaci żelu w leczeniu łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy..... | 28 |
| Tab. 7 Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających analogi wit. D ₃ | 32 |
| Tab. 8 Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania. | 33 |
| Tab. 9 Wykaz refundowanych kortykosteroidów o silnym działaniu miejscowym. ⁵⁴ | 36 |
| Tab. 10 Rekomendacje w sprawie stosowania preparatu łączącego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, wydane przez organizację HTA. | 37 |
| Tab. 11 Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... | 39 |

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Stabilność kortykosteroidów oraz kalcypotriolu w zależności od pH (źródło: dane dostarczone przez producenta). 25

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Nockowski P. Łuszczyca – charakterystyka choroby, możliwości leczenia. Dolnośląskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Łuszczycę. [Link](#) [dostęp 11.03.2011].
- ² Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103. NICE 2006
- ³ van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998;197:31-36.
- ⁴ Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev. Dermatol.* 2006;1(1):63-75.
- ⁵ Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Human Molecular Genetics* 1998;7(10):1537–1545.
- ⁶ Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):394-401.
- ⁷ Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0358. Warszawa 2012.
- ⁸ Barisic-Drusko V, Paljan D, Kansky A, *et al.* Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venerol Suppl* 1989;146:178-179.
- ⁹ Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, *et al.* Prevalence of psoriasis in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15(1):20-23.
- ¹⁰ Naldi L, Colombo P, Placchesi R, *et al.* Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnosis of selected skin diseases in representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004;208(1): 38-42.
- ¹¹ Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, *et al.* Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1537-1541.
- ¹² Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135(4):533-537.
- ¹³ Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976;30(2):107-114.
- ¹⁴ Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venerol* 1981;61(4): 344-346.
- ¹⁵ Lombholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics. A census study on the prevalence of skin diseases in the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964;11:1-7.
- ¹⁶ Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172(6): 298-304.
- ¹⁷ Hellgren L. Psoriasis. A statistical, clinical and laboratory investigation of 255 psoriatics and matched healthy controls. *Acta Derm Venerol* 1964;44(3):191-207.

- ¹⁸ Kavli G, Forde OH, Arnesen E, *et al.* Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J* 1985;291(6501):999-1000.
- ¹⁹ Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. Prevalence of psoriasis in Norway. *Act Derm Venerol Suppl* 1989;142:5-8.
- ²⁰ Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venerol Suppl* 1993;182:6-9.
- ²¹ Kavli G, Stenvold SE, Vandbakk O. Low prevalence of psoriasis in Norwegian Lapps. *Acta Derm Venerol* 1985;65(3):262-263.
- ²² Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;14(3):485-496.
- ²³ Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, *et al.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9(2): 136-139.
- ²⁴ Johnson MT, Roberts J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat* 1978;11(212):1-72.
- ²⁵ Glefand JM, Stern RS, Nijsten T, *et al.* The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):23-26.
- ²⁶ Qurik CJ. Skin disease in the Busselton population survey. *Med J Aust* 1979;1(12):569-570.
- ²⁷ Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):965-968.
- ²⁸ Nedoszytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. *Post Dermatol Alergol* 2008; 25(1):20-33.
- ²⁹ Łuczowska M, Żaba R. Łuszczyca. *Przew Lek* 2005,7:38-49.
- ³⁰ Zawirska A, Kubisiak-Michalska A, Adamski Z. Zastosowanie propionianu klobetazolu w leczeniu łuszczycy głowy owłosionej – doświadczenia własne. *Przegl Dermatol* 2010;97:48-52.
- ³¹ Bardazzi F, Fanti PA, Orladi C, *et al.* Psoriatic scarring alopecia: observations in four patients. *Int J Dermatol* 1999;38:765-768.
- ³² Nockowski P, Baran W. Nowoczesne podejście do leczenia łuszczycy. *Terapia* 2005;3(163):20-24.
- ³³ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, *et al.* Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99:83-96.
- ³⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). [Link](#) [dostęp 14.03.2011].
- ³⁵ British Association of Dermatologists oraz Primary Care Dermatology Society. Recommendations for initial management of psoriasis. [Link](#) [dostęp 14.03.2011].
- ³⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. [Link](#) [dostęp: 18.12.2013].

- ³⁷ Lietlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF – Register Nr. 013/001. Klasse: S3.
- ³⁸ Wozel G, Klein E, Mrowietz U, *et al.* Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):70-74.
- ³⁹ Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Lipiec 2009. [Link](#) [dostęp 14.03.2011].
- ⁴⁰ Menter A, Korman NJ, Elmets CA i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
- ⁴¹ Daivobet®. Charakterystyka produktu leczniczego. Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. 2008.
- ⁴² Daivobet®, żel. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [Link](#) [dostęp: 18.12.2013]
- ⁴³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.
- ⁴⁴ Daivonex®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- ⁴⁵ Indeks Leków Medycyny Praktycznej [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- ⁴⁶ Curatoderm®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [Link](#) [dostęp 05.06.2012].
- ⁴⁷ Kuterid®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012].
- ⁴⁸ Diprosalic®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- ⁴⁹ Cutivate®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- ⁵⁰ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14 z dnia 26 marca 2012 r. w zakresie zasadności zakwalifikowania leku Daivobet® (calcipotriolum + betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (*psoriasis vulgaris*), jako świadczenia gwarantowanego.
- ⁵¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Daivobet (calcipotrium+betamethasonum) żel (kod EAN 5909990948376), we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
- ⁵² Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Daivobet (calcipotrium+betamethasonum) żel (kod EAN 5909990948383), we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
- ⁵³ Rekomendacja nr 26/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet (calcipotriolum +

betamethasonum) we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

⁵⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. [Link](#) [dostęp: 23.01.2014]

⁵⁵ Scottish Medicine Consortium. Re-submission. Calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment (Dovobet®). SMC Advice No. 09/02; 2005.

⁵⁶ Scottish Medicine Consortium. Calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol®). SMC Advice No. 559/09; 2009.

⁵⁷ Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Daivobet® 50 µg/0,5 mg/g ointment. CIP: 360 826-8.

⁵⁸ Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Xamiol® 50 µg/0,5 mg/g gel. CIP: 389 697-1.

⁵⁹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Calcipotriol with betamethasone dipropionate, ointment, 50 micrograms – 500 micrograms (base) per g, Daivobet®, July 2009.

⁶⁰ Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. 2008-07 PTAC Minutes. Calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet) for treatment of psoriasis.