

**Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon)
w leczeniu łuszczycy**

**Odpowiedź na pismo
nr MZ-PLR-460-20536-3/KB/14**



Warszawa

2014

Autorzy:

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

Adres do korespondencji:

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

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:

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

Spis treści

Wprowadzenie.....	5
Uwaga 1 do analizy klinicznej.....	6
Uwaga 2 do analizy klinicznej.....	8
Uwaga 3 do analizy klinicznej.....	10
Uwaga 1 do analizy ekonomicznej.....	16
Uwaga 2 do analizy ekonomicznej.....	18
Uwaga 3 do analizy ekonomicznej.....	27
Uwaga 4 do analizy ekonomicznej.....	30
Uwaga 1 do analizy wpływu na budżet.....	31
Uwaga 2 do analizy wpływu na budżet.....	32
Uwaga 3 do analizy wpływu na budżet.....	33
Uwaga 4 do analizy wpływu na budżet.....	34
Uwaga 5 do analizy wpływu na budżet.....	35
Uwaga dodatkowa nr 1.....	42
Uwaga dodatkowa nr 1.....	43
Uwaga dodatkowa nr 2.....	44
Spis tabel.....	45
Piśmiennictwo.....	46

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag, zawartych w piśmie MZ z dnia 01.04.2014 r. MZ-PLR-460-20536-3/KB/14 (przesłane do MZ przez AOTM w piśmie o nr: AOTM-OT-4350-7(4)/TS/2014), dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Uwaga 1 do analizy klinicznej

Przegląd systematyczny AKL nie zawiera porównania Daivobetu (CAL/BMD) z refundowanym komparatorem, mimo że refundowany komparator istnieje (dla wskazania „Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych”: hydrokortyzon i klobetazol, dla wskazania „Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy”: flutykazon lub klobetazol) (§4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W wyniku przeglądu na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawcy, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniany produkt z preparatami refundowanymi. W opracowaniu nie podjęto jednak próby przeprowadzenia porównania pośredniego, ani nie podano argumentów odstąpienia od porównania pośredniego. Takie postępowanie wydaje się niezrozumiałe wobec wykonania dodatkowego wyszukania badań pierwotnych w celu pośredniego porównania skuteczności klinicznej CAL/BMD z refundowanymi steroidami, które zostało przeprowadzane na potrzeby analizy ekonomicznej. Należy jednak zaznaczyć, iż ww. przegląd ograniczony wyłącznie do wskazania: łuszczyca owłosionej skóry głowy nie spełnia kryteriów systematyczności: nie przedstawiono kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, metodyki wyselekcjonowanych badań, nie przeprowadzono oceny ich wiarygodności, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników. Ponadto, nie przedstawiono wyników oceny heterogeniczności badań Kragballe 2009 i Reygagne 2005 wykorzystanych do porównania pośredniego, różniących się pod względem charakterystyki i liczebności pacjentów, długości obserwacji, kryteriów włączenia/wykluczenia z badania oraz definicji ocenianych punktów końcowych. Tym samym nie można uznać, że zapisy §4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia, odnoszące się do analizy klinicznej zostały spełnione.

Komentarz

Analiza kliniczna złożona przez zleceniodawcę w ramach wniosku o refundację preparatu Daivobet® żel, stanowiła aktualizację analizy złożonej uprzednio przez wnioskodawcę i wówczas nie zakładała przeprowadzenia porównań pośrednich. Wówczas preparat Daivobet® 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 objął wyłącznie systematyczny przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych spełniających uprzednio określone kryteria włączenia, opublikowanych po 11.06.2012 roku (dacie poprzedniego wyszukiwania), aktualizację wyników i wniosków o odnalezione publikacje. W wyniku aktualizacji systematycznego wyszuki-

wania nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania preparatu Daivobet® z obecnie refundowanym komparatorem.

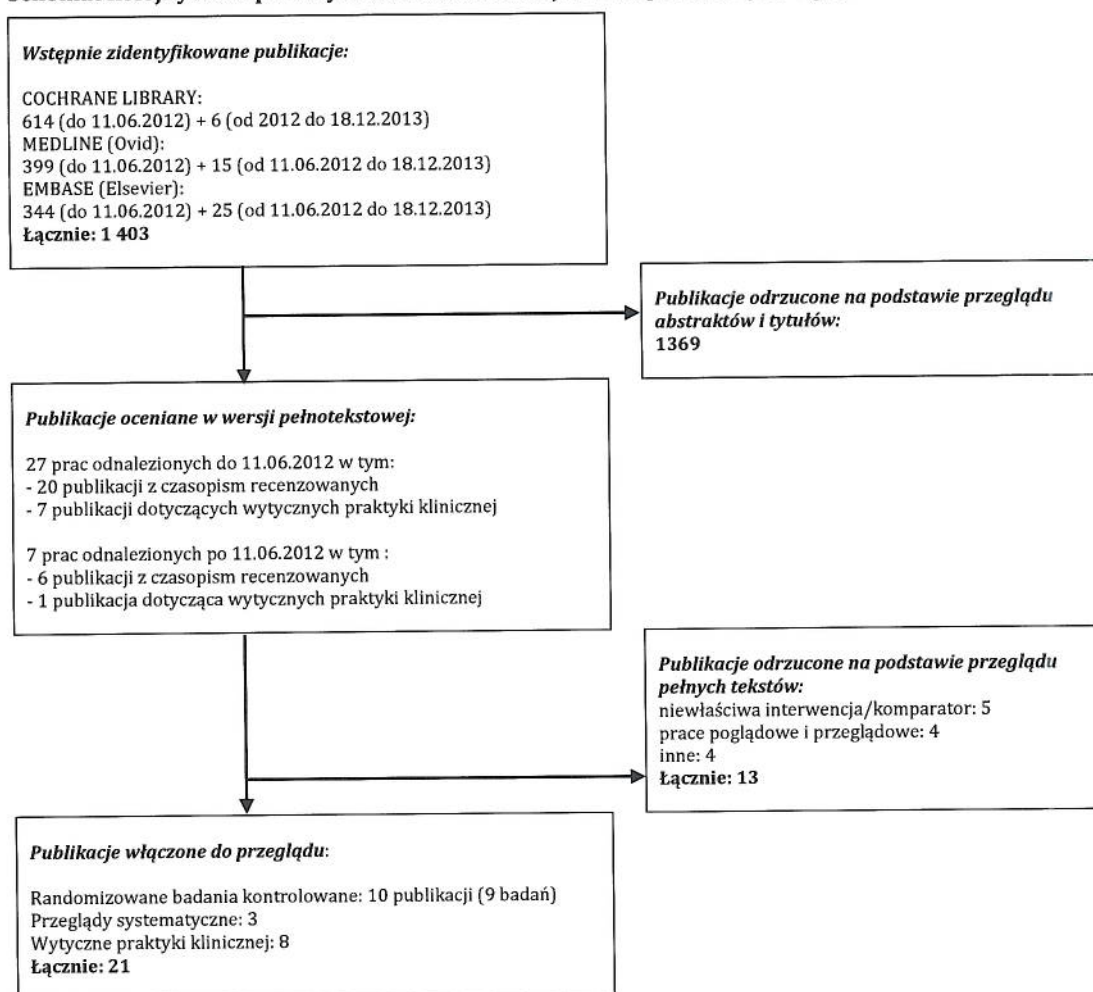
Uwaga 2 do analizy klinicznej

AKL zawiera błędny opis procesu selekcji badań, przedstawiony w postaci diagramu . Liczba publikacji analizowanych w postaci pełnotekstowej nie odpowiada różnicy „wstępnie zidentyfikowanych publikacji ” i „publikacji odrzuconych na podstawie przeglądu abstraktów i tytułów” (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Komentarz

W odpowiedzi na powyższą uwagę zamieszczono prawidłowy opis selekcji badań, przedstawiony w postaci diagramu (Ryc. 1). Liczba publikacji odrzuconych na podstawie przeglądu abstraktów i tytułów wyniosła 1369 prac. Liczba prac ocenianych w wersji pełnotekstowej wyniosła łącznie 34.

Ryc. 1

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych wg QUOROM¹.

Uwaga 3 do analizy klinicznej

AKL nie zawiera dokładnego opisu porównywanych interwencji, którym zostały poddane osoby we włączonych badaniach. Wymieniono tylko stosowane substancje, nie podano zaś dawkowania, warunków przerwania leczenia, czy średniego zużycia leku na pacjenta. (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Komentarz

W odpowiedzi na powyższą uwagę poniżej zamieszczono tabelę dotyczącą charakterystyki poszczególnych badań włączonych do przeglądu uzupełnioną o dawkowanie i warunki przerwania leczenia o ile zostały opisane w publikacjach źródłowych (Tab. 1). Ponadto w Tab. 2 zamieszczono średnie zużycie leków w grupie interwencji i komparatorów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu. Średnie tygodniowe zużycie w grupie CAL/BMD wahało się od 12,5 g/tydz. do 22,7 g/tydz. a w grupie komparatora od 11,8 g/tydz. w grupie PLC do 33,0 g/tydz. w grupie TLC.

Tab. 1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobienstwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Buckley 2008 ^{Error!} Bookmark not defined.	18 [Kanada, Finlandia, Francja, Irlandia]	218	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel qd*	BMD 0,5 mg/g żel qd*	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Fleming 2010 ²	19 [Kanada, Niemcy, Irlandia, Szwecja, Wlk. Brytania]	364	8	łuszczycy skóry gładkiej	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel qd	BMD 0,5 mg/g żel qd CAL50 µg/g żel qd PLA żel qd	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Jemec 2008 ^{Error!} Bookmark not defined.	8 [Kanada, Dania, Francja, Portugalia, Norwegia, Hiszpania, Szwecja, Wlk. Brytania]	1 505	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel qd**	BMD 0,5 mg/g żel qd** CAL 50 µg/g żel qd** PLA żel qd**	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Kragballe 2009, Error! Bookmark not defined. Ortonne 2009 ³	17 [Kanada, Belgia, Dania, Francja, Szwecja]	312	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)	CAL 50 µg/ml roztwór na skórę głowy <i>bid</i> (60 ml/tydz.)	tak	wiełośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z pojedynczym zaślepieniem	IIA
Langley 2011 ⁴	18 [Kanada]	458	8	łuszczyca skóry gładkiej	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)	TCL 4 µg/g maść <i>qd</i> (do 70 g/tydz.) PLA żel <i>qd</i>	tak	wiełośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z pojedynczym zaślepieniem	IIA
Luger 2008, Error! Bookmark not defined.	57 [Kanada, Niemcy, Dania, Francja, Wlk. Brytania]	869	52	łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel <i>prn</i> ⁵	CAL 50 µg/g żel <i>prn</i> ⁵	tak	wiełośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Menter 2013 ⁵	59 [USA]	1 152	8	łuszczycy skóry gładkiej	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)	CAL 50 µg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.) BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.) PLA <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Tyring 2010 ^{Error!} Bookmark not defined.	18 [USA]	177	8	łuszczycy skóry nieowłosionej oraz owłosionej skóry głowy, Afroamerykanie i Latynosi	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 40 g/tydz. w łuszczycy owłosionej skóry głowy)	PLA żel <i>qd</i> (do 40 g/tydz. w łuszczycy owłosionej skóry głowy)	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
van de Kerkhof 2009 ^{Error!} Bookmark not defined.	bd [Kanada, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Wlk. Brytania]	1 418	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL 50 µg/g + BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)**	BMD 0,5 mg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)** CAL 50 µg/g żel <i>qd</i> (do 100 g/tydz.)**	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
<p><i>qd</i> - raz dziennie</p> <p><i>prn</i> - raz dziennie w razie potrzeby</p> <p>* pacjenci, u których wystąpił „brak choroby” wg IGA podczas 2-5 wizyty mogli zrezygnować z przyjmowania dalszego leczenia</p> <p>** pacjenci, u których wystąpił „brak choroby” wg IGA w tygodniu 1-8 mogli zrezygnować z przyjmowania dalszego leczenia, ale byli zobligowani do pozostania w badaniu i uczestniczenia we wszystkich wizytach</p> <p>† pacjenci, u których wystąpił brak objawów łuszczycy w jakimkolwiek momencie badania przerywali leczenie, ale pozostawali w badaniu</p>									

Tab. 2. Średnie zużycie leków w badaniach włączonych do przeglądu Daivobet®.

Badanie	Średnie zużycie w grupie interwencji	Średnie zużycie w grupie komparatora
Buckley 2008	CAL/BMD: 17,3 g/tydz.	BMD 17,1 g/tydz.
Felming 2010	CAL/BMD: 22,7 g/tydz.	BMD: 25,9 g/tydz. CAL: 22,4 g/tydz. PLA: 26,1 g/tydz.
Jemec 2008	CAL/BMD: 16,5 g/tydz.	BMD: 19,9 g/tydz. CAL: 19,4 g/tydz. PLA: 22,0 g/tydz.
Kragballe 2009	CAL/BMD: 17,5 g/tydz.	CAL: 19,0 g/tydz.
Langley 2011	CAL/BMD: 27,5 g/tydz.	TCL: 33,2 g/tydz. PLA: 26,2 g/tydz.
Luger 2008	CAL/BMD: 10,7 g/tydz.	CAL: 11,9 g/tydz.
Menter 2013	bd	bd
Tyring 2009	CAL/BMD: 12,5 g/tydz.	PLA: 11,8 g/tydz.
van de Kerk-hof 2009	CAL/BMD: 20,5 g/tydz.	BMD: 22,2 g/tydz. CAL: 24,0 g/tydz.

Uwaga 1 do analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii, oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust.2 pkt 1 lit. a i b Rozporządzenia). Wykonane na potrzeby AE porównanie pośrednie dotyczyło tylko jednego z refundowanych we wskazaniu: łuszczycy owłosionej skóry głowy komparatorów: klobetazolu.

W analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych dla drugiego refundowanego w tym wskazaniu komparatora, tj. hydrokortyzonu. Wobec nie odnalezienia w wyniku dodatkowego wyszukiwania badań hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, umożliwiającym porównanie leku z klobetazolem lub preparatem Daivobet, arbitralnie uznano, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu, bez jakiegokolwiek omówienia ograniczeń przyjętego założenia. Wyniki zdrowotne zostały przedstawione wspólnie dla klobetazolu i hydrokortyzonu, jako komparatora o nazwie „steroid”.

Wnioskodawca mógł przedstawić również oszacowania dla innych opcjonalnych technologii jak: kalcypotriol, takalcytol, betametazon, flutykazon stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów.

Komentarz

Zgodnie z wytycznymi AOTM „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Po przejrzeniu obwieszczenia Ministra Zdrowia zawierającego spis leków refundowanych odnaleziono tylko dwie substancje czynne refundowane w postaci umożliwiającej zastosowanie w łuszczycy owłosionej skóry głowy: steroid o dużej sile działania – klobetazol w płynie oraz steroid o słabej do średniej siły działania – hydrokortyzon w płynie. Sugerowane przez analityka substancje jako komparatory alternatywne niestety dla pacjentów z łuszczycą skóry głowy nie są obecnie refundowane. W pierwszej kolejności założono, więc porównanie z dostępnymi w refundacji preparatami, które dzięki refundacji są bardziej dostępne dla pacjentów z łuszczycą. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dt. minimalnych wymagań oraz wytycznymi AOTM nie jest wymagane porównywanie się z wszystkimi możliwymi komparatorami. Tym samym uznano, że w z punktu widzenia NFZ oraz pacjenta najbardziej istotne jest porównanie z refundowanymi preparatami (dostępność). Należy podkreślić, że w leczeniu łuszczycy skóry głowy rekomendowane są preparaty złożone (preparat Daivobet® na podłożu żelowym) lub glikokortykosteroidy o średniej i dużej sile działania w postaci roztworów, szamponów

oraz pianek.⁶ W tym kontekście wykonanie sugerowanych przez analityka porównań wydaje się tu niczym nie uzasadnione.

Łuszczyca jest chorobą przewlekłą, której nie da się trwale wyleczyć a jej objawy powracają. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że u pacjentów w grupie stosującej komparator leczenie rozpoczyna się od steroidu z grupy o słabym do średniej siły działania a w przypadku nieskuteczności stosuje się steroid o silnym działaniu. Taki założenie ma odzwierciedlać istniejącą praktykę kliniczną uwzględniającą możliwość występowania działań niepożądanych steroidów. Zgodnie z rekomendacją wadą miejscowych glikokortykosteroidów jest „ryzyka trwałych miejscowych działań niepożądanych (atrofia skóry) przy długotrwałym leczeniu”.⁶

W analizie nie zamieszczono wyników zdrowotnych hydrokortyzonu w porównaniu z preparatem Daivobet® ze względu na brak badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Konieczne było wykonanie założenia w celu przeprowadzenia oszacowań efektywności kosztowej preparatu Daivobet® w porównaniu z istniejącą praktyką, tj. z hydrokortyzonem i klobetazolem. Przyjęto, że skuteczność hydrokortyzonu względem preparatu Daivobet® jest taka sama jak oszacowana dla klobetazolu względem preparatu Daivobet®. Tym samym dane dla hydrokortyzonu są takie same jak wprowadzone dane dla klobetazolu. Hydrokortyzon określany jest jako steroid o słabym do średniego działania natomiast klobetazol należy do steroidów o silnym działaniu tym samym założenie o takiej samej skuteczności hydrokortyzonu jak klobetazolu wydaje się być założeniem konserwatywnym. Założenie to opisano jako pierwsze wśród ograniczeń wykonanej analizy ekonomicznej. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeanalizowano scenariusz, w którym porównano leczenie preparatem Daivobet® tylko z klobetazolem.

Uwaga 2 do analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. (§ 5 ust. 5 pkt 1 Rozporządzenia).

Komentarz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 3

Koszt 15 mg preparatu Daivobet® z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Gramatura opakowania [mg]	BEZ RSS		Z RSS	
	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
15 mg	100	100	100	100
30 mg	100	100	100	100
45 mg	100	100	100	100
60 mg	100	100	100	100
75 mg	100	100	100	100
90 mg	100	100	100	100
105 mg	100	100	100	100
120 mg	100	100	100	100
135 mg	100	100	100	100
150 mg	100	100	100	100
165 mg	100	100	100	100
180 mg	100	100	100	100
195 mg	100	100	100	100
210 mg	100	100	100	100
225 mg	100	100	100	100
240 mg	100	100	100	100
255 mg	100	100	100	100
270 mg	100	100	100	100
285 mg	100	100	100	100
300 mg	100	100	100	100

* średnia arytmetyczna z uwagi na brak danych dotyczących sprzedaży leku

Tab. 4
Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z instrumentem dzielenia ryzyka.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)

Tab. 5
Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka: perspektywa NFZ.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]		QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)

Tab. 6
Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka: perspektywa wspól-
na.

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]	QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)
Dane użyteczności z publikacji Bottomley 2007				

Terapia	Koszt nabycia substancji czynnych [zł]		QALY	Koszt/QALY	ICUR (zł/QALY)

Tab. 7

Cena zbytu netto produktów Daivobet® żel dla wartości 111 381 zł za QALY.

Scenariusz	Perspektywa	Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]	
			Z RSS	Bez RSS
Scenariusz podstawowy	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Dane użyteczności z publikacji Bottomley 2007	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Dane użyteczności z publikacji Shikier 2006	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Prawdopodobieństwo nawrotu z publikacji Klaber 1994	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Zmiana leku w terapii systemowej na cyklosporynę	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Zmiana leku w terapii systemowej na metotreksat	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność steroidu: górna granica przedziału	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność steroidu: dolna granica przedziału	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność Daivobet: górna granica przedziału	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność Daivobet: dolna granica przedziału	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Prawdopodobieństwo nawrotu dla steroidów +10%	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Prawdopodobieństwo nawrotu dla steroidów -10%	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		

Scenariusz	Perspektywa	Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]		
			Z RSS	Bez RSS	
Prawdopodobieństwo nawrotu dla Daivobet +10%	wspólna	Opakowanie 60 g			
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Prawdopodobieństwo nawrotu dla Daivobet -10%	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
Opakowanie 60 g					
Perspektywa wspólna		Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia Daivobet (Kerkhof 2009)		Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
			Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia Daivobet (Mrowietz 2011)	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Klobetazol również jako I linia leczenia	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Hydrokortyzon również jako II linia leczenia	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia stero- idy (zwiększenie zużycia +10%)	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia stero- idy (zmniejszenie zużycia -10%)	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			

Uwaga 3 do analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna, nie zawiera:

- oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).

- kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Komentarz

W przesłanej do AOTM analizie ekonomicznej w tabelach z wynikami obok wartości zyskanego QALY oraz kosztu zamieszczono parametr koszt/QALY dla technologii wnioskowanej oraz komparatora.

Poniżej w tabeli zamieszczono oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w odpowiedzi na uwagę zamieszczoną powyżej.

Tab. 8
Oszacowanie ceny zbytu netto.

Scenariusz	Perspektywa	Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]	
			Bez RSS	Z RSS
Scenariusz podstawowy	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 60 g		
Dane użyteczności z publikacji Bottomley 2007	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Dane użyteczności z publikacji Shikhar 2006	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Prawdopodobieństwo nawrotu z publikacji Klaber 1994	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Zmiana leku w terapii systemowej na cyklosporynę	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Zmiana leku w terapii systemowej na metotreksat	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność steroidu: górna granica przedziału	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność steroidu: dolna granica przedziału	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność Daivobet : górna granica przedziału	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Skuteczność Daivobet : dolna granica przedziału	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Prawdopodobieństwo nawrotu dla steroidów +10%	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
Prawdopodobieństwo nawrotu dla steroidów -10%	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
		Opakowanie 60 g		
	Perspektywa	Opakowanie 30 g		

Daivobet®(kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy.
UZUPEŁNIENIE

Scenariusz	Perspektywa	Gramatura opakowania [mg]	Cena zbytu netto za opakowanie [zł]		
			Bez RSS	Z RSS	
Prawdopodobieństwo nawrotu dla Daivobet +10%	wspólna	Opakowanie 60 g			
	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Prawdopodobieństwo nawrotu dla Daivobet -10%	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
Opakowanie 60 g					
Perspektywa wspólna		Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia Daivobet (Kerkhof 2009)		Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g		
			Opakowanie 60 g		
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia Daivobet (Mrowietz 2011)	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Klobetazol również jako I linia leczenia	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Hydrokortyzon również jako II linia leczenia	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia stero- idy (zwiększenie zużycia +10%)	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
Zmiana zużycia stero- idy (zmniejszenie zużycia -10%)	Perspektywa NFZ	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			
	Perspektywa wspólna	Opakowanie 30 g			
		Opakowanie 60 g			

Uwaga 4 do analizy ekonomicznej

Nie przedstawiono prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych: z diagramu wynika, że na podstawie selekcji abstraktów odrzucono wszystkie publikacje, a następnie podaje się, iż 13 publikacji poddano selekcji na podstawie pełnych tekstów (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia).

Komentarz

Diagram zawiera błąd w kalkulacji liczby badań odrzuconych na etapie przeglądu abstraktów. Od liczby wszystkich odnalezionych publikacji nie odjęto 13, tym samym prawidłowa liczba publikacji odrzuconych na etapie przeglądu abstraktów powinna wynosić 1 063.

Uwaga 1 do analizy wpływu na budżet

BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt. 3 Rozporządzenia), a więc nie spełnione są również (§ 6 ust. 1 pkt 8, pkt 9, pkt 10, § 6 ust. 2, § 6 ust. 3, § 6 ust. 4 Rozporządzenia).

Komentarz

W BIA przedstawiono obecne wydatki NFZ na leki przeciwłuszczycowe stosowane miejscowo (patrz scenariusz istniejący). Obecnie preparat Daivobet® nie jest refundowany tym samym wydatki na refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 zł.

Uwaga 2 do analizy wpływu na budżet

Dokument elektroniczny dołączony do analizy wpływu na budżet, nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3 i 7 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Brak kalkulacji dla oszacowania rocznej liczebności populacji oraz wariantów minimalnego i maksymalnego dotyczącego wydatków inkrementalnych.

Komentarz

Dokument umożliwia powtórzenie kalkulacji dla wariantu minimalnego i maksymalnego. Dołączony dokument ma domyślnie ustawioną docelową sprzedaż założoną dla scenariusza podstawowego.

Zgodnie z opisem wariant minimalny i maksymalny zostały utworzone poprzez zmianę wartości docelowej sprzedaży preparatu Daivobet® (dane wprowadza się w komórce K17 arkusza „Dane wejściowe”). Oszacowanie wartości docelowej dla wariantu minimalnego i maksymalnego zamieszczono w kalkulatorze w arkuszu „Sprzedaż inne kraje” komórka I27 (wariant minimalny) i komórka I36 (wariant maksymalny). Skopiowanie wartości z tej komórki (I27 dla wariantu minimalnego lub I36 dla wariantu maksymalnego) i następnie wklejenie jej wartości do komórki K17 na arkuszu „Dane wejściowe” pozwala na uzyskanie wyników dla wybranego wariantu.

Powrót do wartości docelowej sprzedaży dla scenariusza podstawowego następuje po naciśnięciu przycisku „Reset wartości”.

Roczną liczebność populacji oszacowano poprzez podzielenie wyliczonego w kalkulatorze zużycia preparatu Daivobet® przez 106 g (roczne zużycie preparatu przez pacjenta). Dołączono te działania do kalkulatora: poniżej oszacowań zużycia preparatu Daivobet®.

Dodatkowo do kalkulatora wprowadzono możliwość wyboru analizy z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.

Uwaga 3 do analizy wpływu na budżet

Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny w BIA przedstawiono w rocznym, a nie w dwuletnim horyzoncie czasowym, jak wnioskodawca zakładał. W związku z tym prognoza nie została dokonana w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Komentarz

Założono, że oszacowana obecna sprzedaż leków z grup limitowych 55.0 oraz 56.0 utrzyma się na stałym poziomie w horyzoncie czasowym analizy, co zaznaczono w rozdziale zawierającym opis scenariusza istniejącego. Oznacza to, że wydatki w pierwszym roku będą takie same jak w drugim roku analizy wpływu na budżet.

Uwaga 4 do analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, a jedynie przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Komentarz

W dokumencie oszacowano docelową populację (patrz rozdział Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym) na podstawie wskaźników epidemiologicznych oraz na podstawie danych o refundacji leków (zużycie leków). Uznano, że oszacowanie na podstawie zużycia jest bardziej wiarygodne a wyniki oszacowań na tych danych będą bardziej informatywne podczas podejmowania decyzji o ewentualnej refundacji w kontekście wydatków NFZ. Należy podkreślić, że oszacowanie na podstawie wskaźników epidemiologicznych (ok. 420 000 – 450 000 chorych) nie odbiegało znacznie od oszacowania na podstawie zużycia (459 723 chorych).

Te same dane o zużyciu w refundacji, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej wykorzystano do oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5. Zgodnie z przyjętymi założeniami zużycie preparatów przeciwluszczycowych w scenariuszu nowym odpowiada populacji wynoszącej 459 723 pacjentów (tj. oszacowanej populacji docelowej wskazanej we wniosku na podstawie danych o zużyciu w refundacji).

Uwaga 5 do analizy wpływu na budżet

BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przedstawionych w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. (§ 6 ust. 4 pkt 1 Rozporządzenia).

Komentarz

Zgodnie z informacją przekazaną przez zleceniodawcę RSS będzie wpływał tylko na koszt ponoszony przez NFZ (patrz odpowiedź na uwagę 2 do analizy ekonomicznej). Tym samym wprowadzenie RSS nie wpłynie na oszacowanie populacji stosującej lek. Obecnie preparat Daivobet® nie jest refundowany tym samym aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na preparat Daivobet® wynoszą 0 zł. Przy założeniu braku decyzji o refundacji podmiot nie będzie ponosił kosztów preparatu Daivobet® (scenariusz istniejący). Proponowany instrument podziału ryzyka nie ma wpływu na koszty ponoszone przez pacjentów, tj. są one takie same jak w scenariuszu bez RSS. Tym samym wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka ma wpływ na oszacowania kosztów NFZ w scenariuszu nowym oraz wyniki analizy inkrementalnej. Poniżej zamieszczono oszacowania kosztów NFZ dla scenariusza nowego i analizy inkrementalnej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tab. 9
Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy podstawowy z uwzględnieniem RSS.

	Koszt refundacji dla NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Klobetazol	6 687 363	6 332 153
Flutikazon	1 611 839	1 526 224
Hydrokortyzon w płynie	119 798	113 435
Hydrokortyzon maść	188 882	188 882
Daivobet® żel		
SUMA		

Tab. 10
Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy podstawowy z RSS- analiza inkrementalna.

	Koszt refundacji dla NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Klobetazol	-1 208 462	-1 563 672
Flutikazon	-291 273	-376 888
Hydrokortyzon w płynie	-21 648	-28 012
Hydrokortyzon maść	0	0
Daivobet® żel		
SUMA		

Tab. 11
Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy minimalny z uwzględnieniem RSS.

	Koszt refundacji dla NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Klobetazol	6 878 367	6 570 908
Flutikazon	1 657 877	1 583 770
Hydrokortyzon w płynie	123 220	117 712
Hydrokortyzon maść	188 882	188 882
Daivobet® żel		
SUMA		

Tab. 12
Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy minimalny z RSS- analiza inkrementalna.

	Koszt refundacji dla NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Klobetazol	-1 017 458	-1 324 917
Flutikazon	-245 235	-319 342
Hydrokortyzon w płynie	-18 227	-23 735
Hydrokortyzon maść	0	0
Daivobet® żel		
SUMA		

Tab. 13
Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy maksymalny z uwzględnieniem RSS.

	Koszt refundacji dla NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Klobetazol	6 368 398	5 933 447
Flutikazon	1 534 960	1 430 125
Hydrokortyzon w płynie	114 084	106 292
Hydrokortyzon maść	188 882	188 882
Daivobet® żel		
SUMA		

Tab. 14
Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy maksymalny z RSS- analiza inkrementalna.

	Koszt refundacji dla NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Klobetazol	-1 527 427	-1 962 378
Flutikazon	-368 152	-472 987
Hydrokortyzon w płynie	-27 362	-35 154
Hydrokortyzon maść	0	0
Daivobet® żel		
SUMA		

Uwaga dodatkowa nr 1

Uwaga dodatkowa nr 1

każda z analiz zawiera inny komparator dla preparatu Daivobet:

- w APD: miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania (betametazon oraz refundowany flutykazon); analogi wit. D3 (kalcypotriol, takalcytol) a także składniki leku w leczeniu skojarzonym, ale stosowane jako osobne preparaty,
- w AKL: kalcypotriol, takalcytol, betametazon stosowane w monoterapii lub terapii łączonej, placebo,
- w AE: refundowany hydrokortyzon i refundowany klobetazol,
- w B1A: założono, że wprowadzenie refundacji preparatu Daivobet żel wpłynie na sprzedaż leków z innych grup stosowanych w leczeniu łuszczycy, w tym silnych steroidów, natomiast sprzedaż nierefundowanych preparatów betametazonu i kalcypotriolu spadnie do zera.

W istocie, istnieją różnice pomiędzy komparatorami przyjętymi na etapie analizy klinicznej i analizy ekonomicznej.

Na etapie analizy klinicznej podjęliśmy próbę porównania z analogami wit. D3 oraz betametazonem, jako przedstawicielem grupy silnych steroidów (betametazon, flutykazon). Nie odnaleziono badań bezpośrednich oraz nie przeprowadzono porównań pośrednich z flutykazonem, lekiem z tej samej grupy ATC oraz tej samej grupy limitowej co betametazon (składnik preparatu Daivobet®), ponieważ Daivobet® był porównywany z betametazonem w 5 badaniach i wykazał się większą skutecznością (patrz analiza kliniczna).

Do analizy ekonomicznej włączono leki, które mogą być zastosowane w łuszczycy skóry owłosionej i są refundowane – jedynymi refundowanymi preparatami, które mogą być zastosowane u pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej są: Laticort® (hydrokortyzon w płynie) oraz Dermovate® (klobetazol w płynie). Przeprowadzono porównanie pośrednie z tymi lekami, a wyniki przedstawiono w zał. 2.7.1 oraz rozdziale „Skuteczność terapii”.

W analizie BIA założono, że sprzedaż nierefundowanych preparatów betametazonu i kalcypotriolu (składników preparatu Daivobet®) spadnie do zera – założenie konserwatywne gdyż nie wiąże się z żadnymi oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Uwaga dodatkowa nr 2

AE dotyczy tylko jednego z wnioskowanych wskazań, tj. owłosionej skóry głowy. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla wskazania: łuszczyca plackowata o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

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

Spis tabel

Tab. 1 Koszt 15 mg preparatu Daivobet® z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	19
Tab. 2 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego z instrumentem dzielenia ryzyka.....	20
Tab. 3 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka: perspektywa NFZ.....	21
Tab. 4 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka: perspektywa wspólna.....	23
Tab. 5 Cena zbytu netto produktów Daivobet® żel dla wartości 111 381 zł za QALY.....	25
Tab. 6 Oszacowanie ceny zbytu netto.....	28
Tab. 12 Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy podstawowy z uwzględnieniem RSS.....	36
Tab. 13 Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy podstawowy z RSS- analiza inkrementalna.....	37
Tab. 12 Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy minimalny z uwzględnieniem RSS.....	38
Tab. 13 Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy minimalny z RSS- analiza inkrementalna.....	39
Tab. 12 Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy maksymalny z uwzględnieniem RSS.....	40
Tab. 13 Roczne koszty preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy: scenariusz nowy maksymalny z RSS- analiza inkrementalna.....	41

Piśmiennictwo

- ¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- ² Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010; 20(4):465-471.
- ³ 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.
- ⁴ Langley RGB, Gupta A, Papp K, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trials. *Dermatology* 2011;222:148-156.
- ⁵ Menter A, Gold LS, Bukhalo M, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jan;12(1):92-8.
- ⁶ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99:83-96.