



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny
urzędowej zbytu
produktu leczniczego Daivobet
(kalcypotriol + betametazon)**

**we wskazaniu: Miejscowe leczenie łuszczycy
owłosionej skóry głowy u dorosłych.**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-7/2014

Data ukończenia: 16 maja 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (LEO Pharma A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (LEO Pharma A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (LEO Pharma A/S).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>AE – analiza ekonomiczna</p> <p>Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality</p> <p>AKL, AEK – analiza kliniczna</p> <p>APD – analiza problemu decyzyjnego</p> <p>AR – analiza racjonalizacyjna</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group</p> <p>bd - brak danych</p> <p>BIA – analiza wpływu na budżet</p> <p>bid – (łac. <i>bis in die</i>) dwa razy dziennie</p> <p>BMD – dipropionian betametazonu</p> <p>BMV – walerianian betametazonu</p> <p>BSC - (ang. <i>Best Supportive Care</i>) – najlepsze leczenie objawowe</p> <p>CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)</p> <p>CAL – kalcypotriol</p> <p>CAL/BMD – produkt złożony: kalcypotriol + betametazon</p> <p>CEA – analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i>)</p> <p>CED – Committee to Evaluate Drugs</p> <p>CEDAC – Canadian Expert Drug Advisory Committee</p> <p>CHMP - Committee For Medicinal Products For Human Use przy EMA</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CLO- klobetazol</p> <p>CRD - The Centre for Reviews and Dissemination</p> <p>CUA – (ang. <i>Cost Utility Analysis</i>) analiza kosztów-użyteczności</p> <p>DLQI - (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) Kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia</p> <p>DN - działanie niepożądane</p> <p>EAN - (ang. <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy</p> <p>EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p>FDA - (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) amerykańska agencja ds. żywności i leków</p> <p>GKS – glikokortykosteroidy</p> <p>GRADE – (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń</p> <p>GSS (ang. <i>Global Severity Score</i>)</p> <p>HAS – Haute Autorité de Santé (Francja)</p> <p>HRQL - (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>) jakość życia związana ze stanem zdrowia</p> <p>HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>HYD - hydrokortyzon</p> <p>IAGI (ang. <i>Investigator's Assessment of Overall Global Improvement</i>) ocena odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza</p> <p>ICD-10 - (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</p> <p>ICER – (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności</p> <p>ICUR - (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) inkrementalny współczynnik k kosztów-użyteczności</p> <p>IGA – (ang. <i>Investigator Global Assessment</i>) ocena odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza</p> <p>INAHTA – (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)</p> <p>IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy)</p> <p>ITT - (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>IS – istotność statystyczna</p> <p>JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MZ - Ministerstwo Zdrowia</p>
--

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (W k. Brytania)

NIHR – (ang. *National Institute for Health Research*) Narodowy Instytut ds. Badań nad Zdrowiem

NGC – (ang. *National Guideline Clearinghouse*)

NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NS – brak istotności statystycznej

p - (ang. *p-value*) współczynnik istotności statystycznej

PAGI - (ang. *Patient's Assessment of Overall Global Improvement*) skala satysfakcji z leczenia z punktu widzenia pacjenta

PASI – (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) skala do oceny nasilenia zmian w łuszczycy zwyczajnej

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)

PICO – (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

PLA – placebo

PGA – (ang. *Patient's Global Assessment*) skala satysfakcji z leczenia z punktu widzenia pacjenta

PPA – (ang. *per protocol analysis*) analiza zgodna z protokołem badania

PTAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Nowa Zelandia)

QALY - (ang. *Quality-adjusted Life Years*) lata życia skorygowane o jakość

qd – (łac. *quaque die*) raz dziennie

QOL - (ang. *Quality of Life*) jakość życia

RCT - (ang. *Randomized Control Trial*) randomizowane badanie z grupą kontrolną

RK - Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2014 r. Nr 0, poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP - Rada Przejrzystości

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

RSS – (ang. *risk-sharing schemes*) instrument podziału ryzyka

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering (Szwecja)

SD - (ang. *Standard Deviation*) odchylenie standardowe

SIGN – The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja)

SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja)

SW – smoła węglowa (dziegiecie)

śsspz - środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

TCL - takalcytol

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

TSS – (ang. *Total Sign Score*) – całościowa ocena objawów klinicznych

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

WHO - (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica

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

ZN - zdarzenie niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	33
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	33
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	34
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	43
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	55
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	55
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	57
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	59
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	63
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.4. Obliczenia własne Agencji	68
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	69
5. Ocena analizy wpływu na budżet	70
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	72
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	73
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	73
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	75
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet.....	75
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego.....	76
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	76
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	77
9.1. Rekomendacje kliniczne.....	77
9.2. Rekomendacje refundacyjne	79
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	80
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach.....	81
11. Opinie ekspertów.....	82
12. Kluczowe informacje i wnioski.....	83
13. Źródła.....	90
14. Załączniki	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-20536-2/KB/2014
z dnia 10.03.2014r.

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg /g, 30g, 5909990948376

Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg /g, 60g, 5909990948383

Wnioskowane wskazanie:

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

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

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

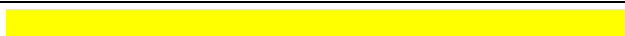
Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)



Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

30 g – 

60 g – 





Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

LEO Pharma A/S,

Ballerup, Industriparken 55, DK-2750, Dania

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

LEO Pharma A/S

Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Calcipotriolum +Betamethasonum	
Daivobet, maść	LEO Pharma A/S
Xamiol, żel	LEO Pharma A/S
Calcipotriolum	
Sorel, roztwór na skórę	Sandoz GmbH
Daivonex*, maść	LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (D)
Betamethasonum	
Beloderm, maść / krem	Belupo Pharmaceuticals & Cosmetics
Betnovate, maść / krem	GlaxoSmithKline Export Ltd
Diprolene, maść / krem	MSD Polska Sp. z o.o.
Diprosone, maść / krem	MSD Polska Sp. z o.o.
Kuterid, maść	Sandoz GmbH

* - lek sprowadzany w ramach importu równoległego przez Delfarma Sp. z o.o.

[Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.45)

<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2014-1> (dostęp 28.04.2014r.)]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych[#]:

Hydrocortisonum	
Hydrocortisonum AFP*, krem	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Laticort 0,1%*, płyn na skórę	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Laticort 0,1%, krem / maść	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Hydrocort CHEMA, maść	Chema Elektromet Spółdzielnia Pracy
Hydrocortisonum 1%, krem	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Hydrocortisonum Aflofarm, krem	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Hydrocortisonum Jelfa, krem	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Hydrocortisonum oceanic, krem	OCEANIC S.A.
Locoid, krem / roztwór do stosowania na skórę	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Locoid Crelo, emulsja	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Locoid Lipocream, krem	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Prednisolonum	
Mecortolon, krem	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Aclometasonum	
Afloderm, krem /maść	Belupo s.r.o.
Dexamethasonum	
Dexapolcort*, aerozol na skórę	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.
Desonidum	
Locatop, krem	Pierre Fabre Dermatologie
Fluocinolonum	
Flucinar, maść	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Flucinar, żel	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
<i>Fluticasolum</i>	
Cutivate*, krem / maść	GlaxoSmithKline Export Ltd
<i>Methylprednisolonum</i>	
Advantan, krem / maść / emulsja na skórę	Bayer Sp. z o.o.
<i>Mometasonum</i>	
Edelan, krem / maść	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Elitasone, maść / roztwór na skórę	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
Elocom, krem / maść / płyn na skórę	MSD Polska Sp. z o.o.
Elosone, krem	ICN Polfa Rzeszów S.A.
Elosone, maść	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Eztom, krem	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Ivoxel, krem / maść / emulsja na skórę	Almirall Hermal GmbH
Momarid, krem / maść	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Momederm, krem / roztwór na skórę	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Momekort, krem / roztwór na skórę	Sun-Farm Sp. z o.o.
<i>Clobetasolum</i>	
Dermovate*, krem / maść / roztwór na skórę	GlaxoSmithKline Export Ltd
Clarelux, piana na skórę	Pierre Fabre Dermatologie
Clobederm, krem / maść	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Clobex, szampon leczniczy	Galderma Polska Sp. z o.o.
Novate, krem / maść	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
<i>Tacalcitolum</i>	
Curatoderm, maść	Almirall Hermal GmbH

- tylko produkty lecznicze monoskładnikowe z grupy steroidów lub analogów wit. D;* - lek objęty refundacją ze środków publicznych w ramach WLR

[Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.45);

<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2014-1> (dostęp 28.04.2014r.);

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 14.53)]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 10 marca 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 marca 2014 r., pismo znak MZ-PLR-460-20536-2/KB/2014, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego:

- Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg /g, 30g, 5909990948376,
 - Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg /g, 60g, 5909990948383,
- we wskazaniach:

- 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.

Wraz z pismem zlecającym przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Daivobet® żel (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza problemu decyzyjnego; [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014 r.;
- Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza kliniczna. [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014 r.;
- Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza ekonomiczna; [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014;
- Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy łuszczycy plackowatej umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; [REDACTED], Health Quest, 2014;
- Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy łuszczycy plackowatej umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Analiza racjonalizacyjna; [REDACTED], Health Quest, 2014.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 31.03.2014 r., znak AOTM-OT-4350-7(4)/TS/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, który wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 22.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-20536-4/KB/2014 Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienie do analiz załączonych do wniosku:

- Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy. Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-20536-3/KB/14 [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014 r..

Wnioskodawca odniósł się szczegółowo do poszczególnych uwag, nie uzupełnił jednak wszystkich niezgodności, w tym nie przedstawił:

- wiarygodnego porównania ocenianej technologii z refundowanym komparatorem,
- analizy ekonomicznej dla wskazania: łuszczycy skóry gładkiej.

Ponadto, wnioskodawca, uzupełniając wyniki analizy ekonomicznej dla wskazania: łuszczycy owłosionej skóry głowy, o [REDACTED] oraz ceny progowe w oparciu o art. 13 ust.3 Ustawy o refundacji, nie załączył poprawionego dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie i zweryfikowanie tych kalkulacji.

W związku z powyższym, jak Agencja zaznaczyła w piśmie do MZ, nie będzie możliwe przedstawienie w analizie weryfikacyjnej Agencji:

- wyników porównania skuteczności i bezpieczeństwa leku Daivobet żel z refundowanymi komparatorami,
- odniesienie się do opłacalności ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu „Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy”, oszacowanie ceny progowej zbytu netto, odniesienie się w rekomendacji Prezesa Agencji do maksymalnego poziomu ceny ustalonego zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.

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

Daivobet (calcipotriolum, bethamethasonum) 50 mcg + 0,5 mg/g, żel, 30 i 60 g, w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, był już wcześniej oceniany w AOTM i uzyskał pozytywne: Stanowiska RP oraz Rekomendację Prezesa.

Ponadto przedmiotem oceny Agencji był Daivobet (calcipotriolum, bethamethasonum), (50 mcg + 0,5 mg/g), maść, 15 i 30 g, we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (psoriasis vulgaris) i uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 39 i 40 z dnia 18 lutego 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 26 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum) żel [...] w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: 30%</p> <p>Uzasadnienie: Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum) jest lekiem przeciwłuszczycowym, który ma innowacyjną, alternatywną formę podania dwóch substancji w jednym preparacie zamiast w oddzielnych. W badaniach klinicznych preparat okazał się skuteczny redukując zmiany łuszczycowe i podwyższając jakość życia pacjentów. Lek posiada nieco większe ryzyko – w porównaniu do analogów wit. D3 – wystąpienia działań niepożądanych jak świąd czy uczucie pieczenia, ale jest technologią efektywną kosztowo.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum, CAL/BDM) w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Innowacyjna forma leku łączy dwie substancje czynne, umożliwiając stosowanie ich w jednym preparacie zamiast w oddzielnych.</p> <p>Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych, wiodących w dziedzinie dermatologii międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych, dotyczących stosowania połączenia pochodnej wit. D3 z glikokortykosteroidami (GKS) w leczeniu łuszczycy zwykłej skóry gładkiej jak i owłosionej skóry głowy, wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania wnioskowanej technologii i wskazują, iż stosowanie połączenia CAL/BMD jest bardziej skuteczne niż terapia każdym ze składników z osobna.</p> <p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne rekomenduje leczenie łuszczycy skóry gładkiej pochodnymi wit. D3 (kalcypotriol) w połączeniu z gl kokortykosteoidem. W leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy wskazuje wręcz stosowanie pochodnych wit. D3 w połączeniu z glikokortykosteroidem na podłożu żelowym</p>
<p>Stanowisko RK nr 14 z dnia 26 marca 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady potwierdzona badaniami klinicznymi skuteczność terapii łączonej kalcypotriol/betametazon, dwóch substancji o różnych mechanizmach działania, w łuszczycy wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdą substancją z osobna. Oba składniki leku z uwagi na różne właściwości fizyczne nie mogą być stosowane jednocześnie w osobnych preparatach.</p>	-

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji nie były dotychczas inne interwencje, poza Daivobetem, stosowane w leczeniu miejscowym łagodnej lub umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej lub owłosionej skóry głowy. Ocenie podlegały jedynie produkty lecznicze stosowane systemowo, w leczeniu ciężkiej łuszczycy: preparat Neotigason (acitretinum) oraz leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab).

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: L40.0 Łuszczyca pospolita.

Łuszcycę (*psoriasis*) definiuje się jako niezakaźną chorobą grudek-złuszczającą, związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze. Łuszczyca jest przewlekłą autoimmunologiczną, nawrotową chorobą skóry, o podłożu genetycznym. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Choroba objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, brunatnoczerwonych blaszek, o drobnopłatkowej złuszczającej 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:

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

Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwykła (plackowata), występująca w ok. 80% przypadków. [Nockowski 2012]

Epidemiologia

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

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

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca plackowata, stanowiąca 80-90% przypadków. [NICE 2012]

Zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszcycę sięga 50-80% przypadków. [DDG 2011a]

Etiologia i patogeneza

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

Istnieją dwie teorie wyjaśniające związek pomiędzy hiperproliferacją keratynocytów i aktywacją układu immunologicznego. Pierwsza z nich sugeruje, że podstawą reakcji łuszczycowej są zaburzenia aktywacji układu immunologicznego. Stymulacja limfocytów i dalsza kaskada reakcji zapalnej 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.

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 al. na krótkim ramieniu chromosomu 6. Stwierdzono, że u pacjentów z łuszczycą częściej występują niektóre fenotypy układu HLA, al. 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 al. na chromosomie 1, 3, 4, 16 i 17.

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

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

Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Wśród czynników endogennych wyróżnia się infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze), leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, 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. Do czynników egzogennych należą: szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej już skóry (określany mianem objawu Köbnera), 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). [Łuczowska 2005]

Klasyfikacja

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

Obraz kliniczny

Łuszczycę zwykłą cechuje się obecnością na skórze brunatno-czerwonych grudek, stanowiących pierwotne wykwitły w przebiegu choroby. Grudki stopniowo szerzą się obwodowo tworząc rumieniowo-żółtaczęce zmiany pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami łuszczycowymi (*plaques psoriasis*), widocznie odgraniczone od zdrowej skóry; wykwitły 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, łuszczycę może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała. Ze względu na morfologię zmian skórnych wyróżnia się następujące podtypy łuszczycy zwykłej: łuszczycę wysiewną, łuszczycę monetową, łuszczycę geograficzną, łuszczycę obrączkową oraz łuszczycę wysiękową. Każdemu z głównych typów łuszczycy zmianom skórnym towarzyszyć mogą zmiany paznokciowe; sytuacja taka dotyczy ok. 1/3 pacjentów. [Łuczowska 2005]

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

Łuszczycę 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.

Leczenie i cele leczenia

Linie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej):

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

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

Obecnie dostępnych jest kilka grup preparatów miejscowych do stosowania w łuszczycy (Tabela poniżej). Część z nich, al. cygnolina czy dziegieć, stosowane są w terapii tej dermatozy od bardzo dawna, inne z kolei (al. pochodne witaminy D₃, retinoidy, czy inhibitory kalcyneuryny) wdrożono do leczenia na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. W ostatnim okresie obserwuje się stopniowe zastępowanie leków recepturowych (al. cygnoliny) preparatami gotowymi. Leki gotowe są stabilniejsze, mogą być dłużej przechowywane po otwarciu opakowania, a ich skład jest precyzyjnie ustalony. Z drugiej strony zawierają one więcej składników (np. konserwanty, emulgatory), co potencjalnie zwiększa ich alergogenność, oraz z reguły są znacznie droższe od leków recepturowych. W ostatnich latach z rynku farmaceutycznego niemal całkowicie zostały wycofane dziegieć z uwagi na ich potencjalne działania nowotworowe. Obecnie można je niemal wyłącznie znaleźć jedynie w niektórych kosmetykach (al. szamponach przeciwłuszczycowych), ale z uwagi na zdecydowanie mniejsze ich stężenia w porównaniu ze stosowanymi dawniej preparatami, środki te mają jedynie pomocnicze znaczenie w leczeniu łuszczycy.

Wydaje się, że profil leczenia miejscowego stosowanego w Polsce jest odmienny od tego, jaki obserwuje się w krajach Europy Zachodniej. Zdecydowana większość chorych na łuszczycę w Polsce w terapii miejscowej stosuje głównie preparaty kortykosteroidowe (91%) oraz cygnolinę (74%). Z kolei pochodnych witaminy D₃ używa mniej niż 10% pacjentów. Dla porównania, w badaniu obejmującym populację holenderską poza preparatami kortykosteroidowymi bardzo często stosowano pochodne witaminy D₃ (62%), natomiast cygnolina aplikowana była jedynie przez ok. 5% badanych. Tak znaczne różnice można przede wszystkim tłumaczyć stosunkowo wysokimi kosztami stosowania pochodnych witaminy D₃ w Polsce, z uwagi na brak refundacji takiego leczenia. Natomiast bardzo rzadkie aplikowanie cygnoliny w Europie wiąże się przede wszystkim z dużym ryzykiem podrażnień skóry oraz niekorzystnymi właściwościami kosmetycznymi leku. [Szepietowski 2011]

Tabela 2 Najczęściej stosowane metody leczenia miejscowego w łuszczycy plackowatej

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

betametazonu	•Dobre własności kosmetyczne	
Inhibitory kalcineuryny (pimekrolimus, takrolimus)	•Dobre własności kosmetyczne •Lek zarejestrowany do stosowania od 2. R.ż.	•Skuteczność udowodniona jedynie w niektórych odmianach łuszczycy plackowatej (łuszczycy twarzy, łuszczycy odwróconej) •Stosunkowo wysoki koszt terapii •Możliwość podrażnień na początku terapii

Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczycyca 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. [Nockowski 2012]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

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

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet żel, data zatwierdzenia: październik 2013]

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 3) dopuszczone do obrotu są również:

- Daivobet, żel, 15g oraz 2x60g,
- Daivobet, maść, 3g, 15g, 30g, 60g, 100g, 120g,

a także:

- Xamiol, żel, 15g, 30g, 60g oraz 2x60g.

[Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.45)
<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2014-1> (dostęp 28.04.2014r.)]

Należy jednak mieć na uwadze, że zarejestrowane wskazania dla Daivobet, maść oraz Xamiol, żel, różnią się od wskazań dla technologii wnioskowanej:

- Daivobet, maść: „Leczenie miejscowe stabilnej łuszczycy popólnej poddającej się leczeniu miejscowemu u dorosłych”,
- Xamiol, żel: „Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych”.

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet maść, data zatwierdzenia: październik 2013, Charakterystyka Produktu Leczniczego Xamiol, żel, data zatwierdzenia: styczeń 2014]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	krajowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2012-02-22
Wszystkie zarejestrowane wskazania	Leczenie miejscowe 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.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> 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
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Daivobet żel należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie produktem leczniczym Daivobet żel.</p> <p>Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających calcypotriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi calcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.</p> <p><u>W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy:</u></p> <p>Produkt leczniczym Daivobet żel mogą być leczone miejsca na owłosionej skórze głowy dotknięte łuszczycą. Zazwyczaj 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza w leczeniu owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiada zawartości jednej łyżeczki).</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Przed zastosowaniem i nałożeniem produktu leczniczego Daivobet żel na dotknięty chorobą obszar skóry, należy wstrząsnąć zawartość butelki. Nie należy nakładać produktu leczniczego Daivobet żel bezpośrednio na twarz ani oczy. Po użyciu produktu leczniczego należy umyć ręce.</p> <p>W celu uzyskania optymalnego działania, bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Daivobet żel, nie zaleca się brania prysznica czy kąpeli, ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy. Daivobet żel powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na calcypotriol, betametazon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Daivobet żel jest przeciwwskazany u pacjentów z erytrodemią łuszczycową, łuszczycą złuszczającą i łuszczycą krostkową.</p> <p>Ze względu na zawartość calcypotriolu nie należy stosować żelu Daivobet u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia.</p> <p>Ze względu na zawartość kortykosteroidu Daivobet żel jest przeciwwskazany w następujących przypadkach: wirusowe zakażenia skóry (al. opryszczka lub ospa wietrzna), grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, zarażenia pasożytnicze, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy lub kiły, 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.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet żel, data zatwierdzenia: październik 2013]

W FDA zarejestrowano 3 preparaty zawierające calcypotriol + betametazon do stosowania miejscowego:

- Taclonex, maść, 0,064% + 0,005% (50 mcg + 0,5mg), we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej, u pacjentów ≥18 lat,
- Taclonex, zawiesina, 0,064% + 0,005% (50 mcg + 0,5mg), we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej skóry głowy i ciała, u pacjentów ≥18 lat.
- CALCIPOTRIENE AND BETAMETHASONE DIPROPIONATE, maść, 0,064% + 0,005% (50 mcg + 0,5mg), we wskazaniu: bd.

[Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=TACLONEX>, data dostępu: 30.04.2014r.]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach niniejszej analizy, w dniu 21 marca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz serwisów internetowych instytucji (SIGN, NICE, GIN, National Guideline Clearinghouse, TripDatabase i in.) oraz na stronach internetowych czasopism wydawanych przez towarzystwa naukowe w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w łagodnej i umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, w zakresie leczenia miejscowego. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2009-2014), opublikowane w j. polskim lub angielskim. Wykorzystano również rekomendacje kliniczne odnalezione przez wnioskodawcę.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych postępowania klinicznego, których szczegółowy opis zamieszczono w Tabeli 6.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, największe zastosowanie, zarówno w przypadku łagodnej i umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej, jak i łuszczycy skóry owłosionej głowy, mają miejscowe analogi witaminy D oraz kortykosteroidy, aplikowane osobno lub w skojarzeniu. Większość rekomendacji podkreśla addytywny efekt łącznego stosowania analogu witaminy D i kortykosteroidu w stosunku do monoterapii każdym ze składników.

Według opinii ankietowanych ekspertów, którzy wypowiedzieli się na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, najpowszechniej, zarówno w przypadku łuszczycy skóry gładkiej, jak i owłosionej skóry głowy, stosowane są miejscowe glikokortykosteroidy (oprócz preparatów keratolitycznych, które jednak mają inny cel, tj. redukcja łuski i umożliwienie właściwym lekom dostęp do zmienionej chorobowo skóry). Analogi witaminy D mają niewielkie znaczenie. Jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię najczęściej wymienia się także miejscowe glikokortykosteroidy, a także brak leczenia (zaniechanie leczenia przez pacjenta). Za najtańszą terapię uznano leczenie keratolityczne i cygnolinę, dziegcie i miejscowe kortykosteroidy. Z kolei jako refundowaną i zarazem najskuteczniejszą technologię, eksperci wymieniają preparat złożony, zawierający kalcipotriol i betametazon. Szczegółowe zestawienie opinii eksperckich znajduje się w Tabeli 7.

W ramach wykazów leków refundowanych, zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r., ze środków publicznych finansowane są tylko kortykosteroidy do stosowania na skórę o słabej i średniej sile działania (hydrokortyzon w postaci kremu i płynu na skórę oraz deksametazon w postaci aerozolu na skórę) oraz o dużej sile działania (flutykazon w postaci maści i kremu oraz klobetazol w postaci maści, kremu i roztworu na skórę). Leki zawierające te substancje czynne są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a hydrokortyzon ponadto w powikłaniach skórnych u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL. Analiza zarejestrowanych wskazań wykazała, że produkt leczniczy Dexapolcort, zawierający deksametazon, nie posiada rejestracji do stosowania w łuszczycy, nie może więc stanowić komparatora dla ocenianej technologii. Ponadto, produkt

zawierający dyrokortyzon w płynie jest wskazany tylko w łuszczycy zadawnionej, która również nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. Należy również zauważyć, że produkty zawierające hydrokortyzon w kremie oraz klobetazol w roztworze są zarejestrowane do stosowania tylko na owłosioną skórę głowy i nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji w przypadku populacji z łuszczycą skóry gładkiej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy skóry gładkiej	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), 2012	<p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne wit. D3- (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykostekoidem, • cygnolina, • monoterapia pochodnymi wit. D3, • leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek, <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), • dziegiecie 	<p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne wit. D3 w połączeniu z glikokortykosteroidem 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"> • dziegiecie w postaci szamponów, • pochodne wit. D3 w monoterapii, • spirytus cygnolinowy
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012	<ul style="list-style-type: none"> • terapia inicjująca – silny kortykosteroid oraz witamina D3 lub analog witaminy D3, aplikowane raz dziennie (oddzielnie, jeden rano, drugi wieczorem) przez 4 tyg.; • leczenie II linii (brak satysfakcjonujących efektów po max 8 tyg. leczenia) – monoterapia witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 dwa razy dziennie; • jeżeli leczenie monoterapią wit. D3/analogiem wit. D3 nie przyniesie oczekiwanych rezultatów po 8-12 tyg. - silny kortykosteroid dwa razy dziennie przez 4 tyg. lub smoła węglowa jeden lub dwa razy dziennie; • jeżeli nie można zastosować silnego kortykosteroidu dwa razy dziennie lub smoły węglowej, lub pojedyncza aplikacja wpłynie na poprawę <i>compliance</i>, zaleca się produkt złożony, zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu stosowany jeden raz dziennie przez 4 tyg.; • 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; • w opornej na leczenie łuszczycy skóry gładkiej tułowia lub kończyn można rozważyć ditanol. 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia inicjująca – silny kortykosteroid raz dziennie przez 4 tyg.; • jeżeli leczenie silnym kortykosteroidem przez 4 tyg. nie przyniesie oczekiwanych rezultatów zaleca się stosować silny kortykosteroid w innej postaci, al.: szamponu lub pianki oraz/lub produkty zawierające kwas salicylowy, emolienty lub oleje, usuwające przylegający zrogowaciały naskórek przed aplikacją kortykosteroidu; • leczenie II linii (brak satysfakcjonujących efektów po kolejnych 4 tyg. leczenia) – produkt złożony zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu raz dziennie przez 4 tyg. lub witamina D/analogi witaminy D3 raz dziennie (wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą stosować kortykosteroidów oraz w łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczycy); • leczenie III linii (brak satysfakcjonujących efektów po kolejnych 8 tyg. leczenia) – bardzo silne kortykosteroidy dwa razy dziennie przez 2 tygodnie lub smoła węglowa raz/dwa razy dziennie.
Francja	Paul i wsp. (panel ekspertów), 2012	<p>Rekomendacje dotyczące miejscowego stosowania kortykosteroidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia jest rekomendowana w przypadku łuszczycy obejmującej ≤10% powierzchni ciała; stosowanie na większych obszarach powinno być ograniczone tylko do szczególnych sytuacji; • w przypadku terapii inicjującej, rekomenduje się stosowanie silnego lub bardzo silnego kortykosteroidu raz dziennie przez 4 tygodnie; maksymalna dawka tygodniowa nie powinna przekraczać 30g; celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie 75% poprawy przed upływem 4 tygodni (Grade D); opatrunek okluzyjny jest zalecany w przypadku grubych łusek oraz łuszczycy dłoniowej lub podeszwowej; steroidy o słabej i umiarkowanej sile działania są wskazane jedynie w przypadku łuszczycy zlokalizowanej na twarzy lub fałdach skórnych (Grade D); • w przypadku terapii podtrzymującej kortykosteroidy stosuje się dwa razy dziennie na zmiany (Grade D); • kontrola dermatologiczna powinna być przeprowadzona po 6-12 tygodniach; • bezpieczeństwo terapii – ryzyko infekcji skórnej podczas stosowania miejscowych kortykosteroidów jest bardzo niskie (Grade D); jeśli terapia jest stosowana zgodnie z zaleceniami, nie ma ryzyka atrofii skóry; ryzyko systemowej absorpcji i supresji osi podwzgórze-przysadka jest bardzo niskie (Grade A). 	

		<p>Rekomendacje dotyczące miejscowego stosowania analogów wit. D w monoterapii i w skojarzeniu z kortykosteroidem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jako monoterapia, skojarzenie analogów wit. D z kortykosteroidem jest rekomendowane w przypadku łuszczycy obejmującej $\leq 10\%$ powierzchni ciała; stosowanie na większych obszarach musi być ostrożne; • terapia inicjująca – skojarzenie analogów wit. D z kortykosteroidem jest skuteczniejsze niż monoterapia analogiem wit. D, z 50% wskaźnikiem sukcesu (Grade A); terapię należy stosować raz dziennie przez 4 tyg. (Grade A); maksymalna miesięczna dawka nie powinna przekraczać $\leq 2 \times 60\text{g}$ tub leku (Grade D); monoterapia analogami wit. D nie jest zalecana jako terapia inicjująca, z wyjątkiem obszarów twarzy i fałdów skórnych (Grade D); • terapia podtrzymująca – skojarzenie analogów wit. D z kortykosteroidem należy stosować dwa razy w tygodniu na zmiany (Grade A); • prawidłowe stosowanie analogów wit. D nie naraża pacjenta na hiperkalcemię przy aplikacji na $\leq 30\%$ powierzchni skóry (Grade A). <p>Rekomendacje dotyczące miejscowego stosowania tazarotenu, kwasu salicylowego, ditranolu i smoły węglowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tazaroten może być oszczędnie stosowany na ograniczone partie skóry w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami w przypadku opornych łusek (Grade A) • kwas salicylowy w stężeniu $\geq 5\%$ może mieć zastosowanie jako dodatkowa terapia w przypadku grubych, nielicznych łusek (Grade A); • ditranol i smoła węglowa nie znajdują zastosowania w nowoczesnej terapii łuszczycy (Grade D). <p>Rekomendacje dotyczące leczenia I linii (z wyłączeniem łuszczycy zlokalizowanej na twarzy oraz fałdach skórnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycyca plackowata – kombinacja analogu witaminy D oraz miejscowego kortykosteroidu (Grade D); • łuszczycyca owłosionej skóry głowy – kombinacja analogu witaminy D oraz miejscowego kortykosteroidu lub miejscowy steroid w monoterapii (Grade A) 	
Niemcy	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2011a, 2011b	<p>Miejscowe silne kortykosteroidy są wysoce rekomendowane jako terapia inicjująca w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej. Kortykosteroidy o bardzo dużej sile działania mogą być stosowane rekomendowane jako terapia inicjująca w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej przy uwzględnieniu wyższego ryzyka działań niepożądanych.</p> <p>Analogi wit. D3 są wysoce rekomendowane jako terapia I linii w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia).</p> <p>Tazaroten może być stosowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej.</p> <p>Ditranol jest rekomendowany w monoterapii łuszczycy łagodnej i umiarkowanej jako terapia inicjująca w leczeniu szpitalnym; może być również rozważany w leczeniu ambulatoryjnym łagodnej i umiarkowanej łuszczycy.</p> <p>Smoła węglowa w monoterapii nie jest zalecana do stosowania w łuszczycy zwykłej; jedynie w szczególnych przypadkach może być stosowana w skojarzeniu z terapią UV.</p>	<p>Zastosowanie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preparaty keratolityczne (kwas salicylowy w stężeniu 3-10% jest rekomendowany w krótkiej terapii inicjującej w celu redukcji łuski); • smoła węglowa (aktualnie nie jest rekomendowana do stosowania w łuszczycy); • ditranol (jest rekomendowany w przypadkach opornych na leczenie lub w krótkotrwałej terapii podczas hospitalizacji); • miejscowe kortykosteroidy (rekomendowane w I linii leczenia z powodu wysokiej skuteczności i łatwego stosowania; początkowo mogą być aplikowane dwa razy dziennie, na ogół raz dziennie); • analogi wit. D (rekomendowane w I linii leczenia z powodu wysokiej skuteczności i łatwego stosowania; mogą być stosowane długotrwale, do 12 mcy); • terapia skojarzona (preparat złożony z calcipotriolu i betametazonu w żelu jest rekomendowany do stosowania w łuszczycy owłosionej skóry głowy, do stosowania raz dziennie)
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010,	<p>Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z calcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej.</p> <p>Długoterminowe, regularne miejscowe leczenie silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami jest nierekomendowane, z uwagi na działania niepożądane.</p> <p>W długoterminowym leczeniu miejscowym rekomendowane jest stosowanie analogów wit. D3.</p> <p>W sytuacji, gdy analogi wit. D3 są nieefektywne lub nietolerowane,</p>	<p>Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D3 jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy.</p> <p>Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, smołę węglową, oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych.</p> <p>Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie.</p>

		rekomendowane jest stosowanie ditanolu, smoły węglowej lub tazarotenu w odpowiedniej grupie pacjentów.																																																						
USA	American Academy of Dermatology (AAD), 2009	<p>Terapia miejscowa jest wystarczająca dla pacjentów z lżejszą postacią łuszczycy, zakwalifikowanych do leczenia miejscowego; w przypadku cięższych postaci, oprócz miejscowej stosuje się terapię systemową (metotreksat, cyklosporyna, psoraleny, retinoidy, leki biologiczne) i fototerapię.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terapia miejscowa</th> <th>Uwagi</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bardzo silne kortykosteroidy</td> <td rowspan="4">mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg. zaleca się stopniowa redukcję stosowania po uzyskaniu efektu nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Silne kortykosteroidy</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Kortykosteroidy o słabej sile działania</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Analogi witaminy D</td> <td>mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcyptriol-betametazon), co wiąże się z dodatkowymi efektami</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Tazaroten</td> <td>aplikacja – raz dziennie najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Takrolimus i pimekrolimus</td> <td>do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Ditranol (cygnolina)</td> <td>do stosowania krótkokontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>) terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji</td> <td>C</td> <td>III</td> </tr> <tr> <td>Smoła węglowa (dziegocie)</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D</td> <td>-</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu</td> <td>-</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego</td> <td>-</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia miejscowa	Uwagi	Siła rekomendacji	Poziom dowodów	Bardzo silne kortykosteroidy	mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg. zaleca się stopniowa redukcję stosowania po uzyskaniu efektu nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza	A	I	Silne kortykosteroidy	B	II	Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	A	I	Kortykosteroidy o słabej sile działania	A	I	Analogi witaminy D	mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcyptriol-betametazon), co wiąże się z dodatkowymi efektami	A	I	Tazaroten	aplikacja – raz dziennie najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami	A	I	Takrolimus i pimekrolimus	do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych	B	II	Ditranol (cygnolina)	do stosowania krótkokontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>) terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji	C	III	Smoła węglowa (dziegocie)	-	B	II	Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego	-	B	II	Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D	-	A	I	Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu	-	A	I	Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego	-	B	II	
Terapia miejscowa	Uwagi	Siła rekomendacji	Poziom dowodów																																																					
Bardzo silne kortykosteroidy	mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg. zaleca się stopniowa redukcję stosowania po uzyskaniu efektu nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza	A	I																																																					
Silne kortykosteroidy		B	II																																																					
Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania		A	I																																																					
Kortykosteroidy o słabej sile działania		A	I																																																					
Analogi witaminy D	mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcyptriol-betametazon), co wiąże się z dodatkowymi efektami	A	I																																																					
Tazaroten	aplikacja – raz dziennie najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami	A	I																																																					
Takrolimus i pimekrolimus	do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych	B	II																																																					
Ditranol (cygnolina)	do stosowania krótkokontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>) terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji	C	III																																																					
Smoła węglowa (dziegocie)	-	B	II																																																					
Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego	-	B	II																																																					
Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D	-	A	I																																																					
Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu	-	A	I																																																					
Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego	-	B	II																																																					
Kanada	Canadian Dermatology Association (CDA), 2009	<p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> •miejscowe kortykosteroidy mogą być zastosowane w I linii leczenia łagodnej łuszczycy plackowatej (Grade A); •inną właściwą opcją w I linii jest kalcyptriol lub połączenie kalcyptriol/betametazon (Grade A); •u wybranych pacjentów można zastosować tazaroten lub połączenie tazaroten/kortykosteroid (Grade B); •emolienty kosmetyczne powinny być stosowane w połączeniu z powyższymi produktami leczniczymi dla zwiększenia efektów leczenia i odbudowy bariery ochronnej skóry (Grade D); 	<p>W miejscowym leczeniu łagodnej i umiarkowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dipropionian betametazonu w płynie, propionian klobetazolu w roztworze, walerianian betametazonu w roztworze, kalcyptriol w roztworze – Grade A; • propionianklobetazolu w szamponie – Grade A; • amcinonid w roztworze lub fluocinonid – Grade A; • kalcyptriol w roztworze – Grade B 																																																					

Europa	Ortonne i wsp. (panel ekspertów), 2009a	-	<p>Łagodna łuszczycza owłosionej skóry głowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się analogi wit. D i/lub kortykosteroidy, • bardzo silne kortykosteroidy mogą nie być odpowiednie, • preparaty do krótkiego kontaktu (np. szampony) są preferowane, właściwe są także roztwory, płyny, pianki, żele; • po leczeniu indukcyjnym może być zastosowane leczenie okresowe lub ciągle z zastosowaniem formuł kortykosteroidów do krótkiego kontaktu; <p>Umiarkowana łuszczycza owłosionej skóry głowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przed właściwym leczeniem może być potrzebne usunięcie łuski za pomocą kwasu salicylowego; • rekomenduje się analogi wit. D i/lub kortykosteroidy w postaci krótkokontaktowych preparatów jako najbardziej odpowiednie; • można rozważyć także kortykosteroidy w piance, żelu, kremie lub maści, a także fototerapię; • po leczeniu indukcyjnym może być zastosowane leczenie okresowe lub ciągle z zastosowaniem formuł kortykosteroidów do krótkiego kontaktu;
--------	---	---	--

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
łuszczycza skóry gładkiej					
Prof. dr hab. Andrzej Kaszuba, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Preparaty złuszczające 90% Cygnolina 50% Miejscowe steroidy 30% Naświetlania UV 50% (oszacowania własne)	Miejscowe kortykosteroidy	Preparaty złuszczające Cygnolina	Daivobet (wnioskowana technologia)	Daivobet (wnioskowana technologia)
	W miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej znajdują zastosowanie: - preparaty złuszczające (zawierające mocznik, siarkę, kwas salicylowy), stosowane celem usunięcia łuski z ognisk łuszczycowych -90-100%	Wnioskowana technologia od lat stosowana jest w wielu krajach, również i w Polsce. W naszym kraju, z powodu wysokiej ceny i braku finansowania ww. technologii ze środków publicznych używanie preparatu łączonego kalcypotriol/betametazon jest	Najtańszą formą leczenia miejscowego łuszczycy (co nie oznacza, że dobrą i w pełni rekomendowaną), w mojej opinii, jest stosowanie preparatów złuszczających (z mocznikiem, kwasem salicylowym) z następowym leczeniem redukcyjnym z	Najbardziej skuteczną opcją leczenia miejscowego łuszczycy jest oceniany preparat łączony kalcypotriol/betametazon. Początkowo stosowany był w podłożu maściowym, a od pewnego czasu dostępny jest w podłożu żelowym. Istotne jest zaznaczenie, że wykazano	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (grupa ekspercka) w 2012 roku przygotowało wytyczne leczenia łuszczycy zwyczajnej, opublikowane w organie Towarzystwa – Przeglądzie Dermatologicznym Według tych wytycznych

	<p>- cygnolina (stosowana głównie w leczeniu zamkniętym z powodu uciążliwości wynikających między innymi z barwienia odzieży czy pościeli) – 25%</p> <p>- dziegiecie (praktycznie obecnie, po wejściu do UE, w Polsce nie dostępne do leczenia łuszczycy) – 5%</p> <p>- kortykosteroidy (skuteczne ale obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi oraz krótkotrwałymi okresami remisji zmian łuszczycowych) – 80%</p> <p>- pochodne witaminy D3 – kalcipotriol, takalcitol (leki dające późny efekt terapeutyczny, porównywalny z efektem uzyskiwanym przy stosowaniu kortykosteroidów III grupy wg. klasyfikacji europejskiej, powodują silne działanie drażniące) – 5%</p> <p>- retinoidy – tazaroten (stosunkowo rzadko stosowany, między innymi z powodu znacznego potencjału drażniącego) – 2%</p> <p>Dla pełnego obrazu należy nadmienić, że łuszczycę o umiarkowanym i ciężkim nasileniu leczy się dodatkowo światłolecznictwem (UVB 311 nm, fotochemioterapia – PUVA), ogólnie retinoidami, metotreksatem, cyklosporyną i lekami biologicznymi.</p>	<p>znacznie ograniczone. Jestem przekonany, że stworzenie większego dostępu do ocenianej technologii mogłoby wpłynąć na ograniczenie stosowania głównie silnych miejscowych preparatów kortykosteroidowych, ewentualnie cygnoliny. Ograniczeniu powinno ulec aplikowanie preparatów keratolitycznych (preparat łączony kalcipotriol/betametazon stosowany jest bez uprzedniego leczenia preparatami zawierającymi kwas salicylowy). Wysoki, jak na leczenie miejscowe, efekt terapeutyczny może również w nieznacznym stopniu wpłynąć na zmniejszenie stosowania metotreksatu czy cyklosporyny.</p>	<p>wykorzystaniem cygnoliny. Trudno jest mówić o bezpośrednim porównaniu, bowiem porównywać trzeba by było bardzo starą opcję leczenia z najnowocześniejszą technologią leczenia miejscowego łuszczycy.</p>	<p>porównywalną skuteczność preparatu łączonego stosowanego w maści i żelu. W oparciu o dostępne piśmiennictwo, skuteczność preparatu złożonego kalcipotriol/dipropionian betametazonu została oceniona na podstawie 6 prospektywnych randomizowanych, zaślepionych badań klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 6055 pacjentów chorujących na łuszczycę. Wszystkie wymienione badania wykazały, iż po czterotygodniowym okresie leczenia maścią dwuskładnikową zawierającą kalcipotriol i dipropionian betametazonu, średnia redukcja wskaźnika PASI wynosiła od 65% do 74,4%, podczas gdy takalcitol, kalcipotriol bądź dipropionian betametazonu stosowane w monoterapii dawały redukcję PASI wynoszącą odpowiednio: 33,3%; 46,1%-58,8% oraz 57,2%-63,1%. W badaniu, w którym preparat złożony był aplikowany raz dziennie przez okres 8 tygodni, maksymalny efekt terapii był obserwowany po 5 tygodniach i utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres leczenia (tj. 8 tygodni). W sposób jednoznaczny powyższe badania wykazały, że preparat dwuskładnikowy kalcipotriol/betametazon aplikowany raz dziennie jest bardziej efektywny niż każdy z jego składników aktywnych (lub takalcitol) stosowany osobno, ponadto ma szybszy początek działania, a efekt terapii jest bardziej długotrwały. Ocena skuteczności długoterminowej</p>	<p>rekomendacje leczenia miejscowego łuszczycy skóry gładkiej przedstawiają się następująco:</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pochodne witaminy D3 – kalcipotriol w połączeniu z kortykosteroidem – dipropionianem betametazonu - Cygnolina - Monoterapia pochodnymi witaminy D3 - Leki keratolityczne* <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania** - Pochodne witaminy A (0,1% tazaroten) - Dziegiecie <p>*Leki keratolityczne wskazane są jedynie na początku terapii celem usunięcia łusek</p> <p>**Kortykosteroidy powinny być stosowane jedynie przez krótki okres czasu</p>
--	--	---	---	--	--

				oraz bezpieczeństwa terapii preparatem calcipotriol/betametazon przeprowadzono w trwającym 52 tygodnie randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, w którym partycypowało 634 pacjentów z łuszczycą. Wyniki tego badania dostarczyły dowodów na to, iż preparat calcipotriol/betametazon używany w sposób przerywany (w razie konieczności i potrzeby) przez okres 1 roku nie wykazywał tendencji do rozwinięcia się tachyfilaksji i jednocześnie efektywnie kontrolował przebieg choroby.	
	Zaniechanie leczenia wynikające z decyzji pacjenta - około 30% Spośród stosujących terapię: Glikokortykosteroidy zewnętrzne - 70% Inhibitory kalcyneuryny - 20% Cignolina-20% Połączenie glikokortykosteroidu i calcipotriolu - 10% Dziegacie < 10% Preparaty keratolityczne - 60%	Zaniechanie leczenia wynikające z decyzji pacjenta Glikokortykosteroidy zewnętrzne Cignolina Dziegacie Brak jest natomiast technologii medycznej porównywalnej do dyskusowanego produktu.	Glikokortykosteroidy zewnętrzne. Cignolina Dziegacie	Połączenie glikokortykosteroidu z calcipotriolem	Pochodne witaminy D3 (calcipotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu) Cynolina Monoterapia pochodnymi witaminy D ₃ Leki keratolityczne (celem usunięcia łuski) Alternatywnie: glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania (na krótko), pochodne witaminy A (0,1% tazaroten), dziegacie
łuszczycy owłosionej skóry głowy					
Prof. dr hab. Andrzej Kaszuba, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Miejscowe kortykosteroidy – 80% Cynolina – 50% (oszacowania własne)	Miejscowe kortykosteroidy	Preparaty złuszczające Cynolina	Daivobet (wnioskowana technologia)	Daivobet (wnioskowana technologia)
	W miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy znajdują zastosowanie: - preparaty złuszczające (zawierające głównie kwas salicylowy), stosowane celem usunięcia łuski z ognisk łuszczycowych -90-100%	Wnioskowana technologia już od kilku lat stosowana jest w wielu krajach, również i w Polsce. W naszym kraju, z powodu wysokiej ceny i braku finansowania ww. technologii ze środków publicznych używanie preparatu łączonego	Najtańszą formą leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy, w mojej opinii, jest stosowanie preparatów złuszczających (głównie z kwasem salicylowym) z następnym leczeniem redukcyjnym z wykorzystaniem	Najbardziej skuteczną opcją leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy jest oceniany preparat łączony calcipotriol/betametazon. Preparat ten stanowi obecnie „Złoty standard” leczenia owłosionej skóry głowy.	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (grupa ekspercka) w 2012 roku przygotowało wytyczne leczenia łuszczycy zwyczajnej, opublikowane w organie Towarzystwa – Przeglądzie Dermatologicznym


	<p>- dziegieć (praktycznie obecnie, po wejściu do UE, w Polsce nie dostępne do leczenia łuszczycy) – 5%</p> <p>- kortykosteroidy (skuteczne ale obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi oraz krótkotrwałymi okresami remisji zmian łuszczycowych, dostępne jednak w wygodnych podłożach do leczenia owłosionej skóry głowy, jak w roztworach, szamponach, a ostatnio w piance) – 90%</p> <p>- pochodne witaminy D3 – kalcipotriol, takalcitol (leki dające późny efekt terapeutyczny, porównywalny z efektem uzyskiwanym przy stosowaniu kortykosteroidów III grupy wg. klasyfikacji europejskiej, powodują silne działanie drażniące) – 1%</p> <p>W powyższych własnych szacowaniach nie uwzględniono ocenianej technologii, która w moim przekonaniu obecnie jest pierwszoplanową opcją terapeutyczną.</p>	<p>kalcipotriol/betametazon jest znacznie ograniczone. Jestem przekonany, że stworzenie większego dostępu do ocenianej technologii mogłoby wpłynąć na ograniczenie stosowania głównie miejscowych preparatów kortykosteroidowych. Ograniczeniu powinno ulec aplikowanie preparatów keratolitycznych (preparat łączony kalcipotriol/betametazon stosowany jest bez uprzedniego leczenia preparatami zawierającymi kwas salicylowy). Wysoki, jak na leczenie miejscowe, efekt terapeutyczny może również w nieznacznym stopniu wpłynąć na zmniejszenie stosowania fototerapii czy leczenia ogólnego.</p>	<p>preparatów kortykosteroidowych.</p>	<p>Skuteczność preparatu została udokumentowana w kilku badaniach klinicznych obejmujących około 3000 chorych na łuszczycę. Wykazano nie tylko wysoką skuteczność preparatu w porównaniu do monoterapii kortykosteroidami czy pochodnymi witaminy D3, ale też wysoki profil bezpieczeństwa leku.</p>	<p>Według tych wytycznych rekomendacje leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy przedstawiają się następująco:</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pochodne witaminy D3 w połączeniu kortykosteroidem (kalcipotriol/dipropionian betametazonu) w podłożu żelowym -Kortykosteroidy 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"> - Dziegieć w postaci szamponów - Pochodne witaminy D3 w monoterapii - Spirytus cygnolinowy
	<p>Zaniechanie leczenia wynikające z decyzji pacjenta - około 30%</p> <p>Spośród stosujących terapię: Glikokortykosteroidy zewnętrzne - 70%</p> <p>Połączenie glikokortykosteroidu i kalcipotriolu < 10%</p> <p>Szampony dziegciowe - 30%</p> <p>Preparaty keratolityczne - 60%</p>	<p>Zaniechanie leczenia wynikające z decyzji pacjenta Glikokortykosteroidy zewnętrzne</p> <p>Brak jest natomiast technologii medycznej porównywalnej do diskutowanego produktu.</p>	<p>Glikokortykosteroidy zewnętrzne</p>	<p>Połączenie glikokortykosteroidu z kalcipotriolem</p>	<p>Pochodne witaminy D3 (kalcipotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu) Glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. Alternatywnie: dziegieć w postaci szamponów, pochodne witaminy D3 w monoterapii, siryus cygnolinowy</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. Czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: produkty lecznicze dostępne w aptece na receptę										
Clobetasolum	Dermovate, krem, 0,5 mg/g	25 g (tuba)	5909990004713	56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania	8,32	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym: łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych)	50%	6,25
	Dermovate, maść, 0,5 mg/g	25 g (tuba)	5909990004812		8,32	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym: łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych)	50%	6,25
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	25 ml (but.)	5909990369911		8,32	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; w tym: łuszczyca owłosionej skóry głowy	50%	6,25
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml (but.)	5909990369928		16,63	22,45	22,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym: łuszczyca owłosionej skóry głowy	50%	11,23
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909997013800		15,12	20,87	20,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; w tym: łuszczyca owłosionej skóry głowy	50%	10,44
Fluticasonum	Cutivate, krem, 0,5 mg/g	15 g	5909990365012		7,81	9,69	5,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,	50%	7,09

	Cutivate, maść, 0,05 mg/g	15 g	5909990365111		9,68	12,7	9,53	w tym: łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym: łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych)	50%	7,94
Dexamethasonum	Dexapolcort, aerozol na skórę, 0,28 mg/ml	30 ml (16,25 g)	5909990303519		8,64	11,14	6,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,77
	Dexapolcort, aerozol na skórę, 0,28 mg/ml	55 ml (32,5 g)	5909990303526		8,64	11,14	6,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,77
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	15 g	5909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania	1,77	2,6	2,6	w tym: łuszczyca owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	1,3
	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	5909990229215		4,62	5,84	3,47	w tym: łuszczyca zadawniona powikłania skórne u chorych na nowotwory w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,11

[Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla preparatu złożonego Daivobet (kalcypotriol + betametazon) w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą łagodną do umiarkowanej skóry gładkiej, w analizie wnioskodawcy wskazano substancje czynne należące do tej samej grupy co składniki produktu leczniczego Daivobet, stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.

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

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
miejskowe kortykosteroidy o dużej sile działania w monoterapii (betametazon oraz refundowany flutykazon)	Najczęściej rekomendowana terapia w łuszczycy zwyczajnej (w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy) obejmuje kortykosteroidy oraz analogi wit. D ₃ w monoterapii lub terapii skojarzonej.	<ul style="list-style-type: none"> wybrane komparatory należące do grupy analogów wit D₃ oraz silnych kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są zalecane w leczeniu łuszczycy łagodnej do umiarkowanej; według ankietowanych ekspertów, spośród wybranych komparatorów, największy udział w aktualnej praktyce klinicznej mają glikokortykosteroidy (są stosowane przez 30-80% pacjentów), analogi wit. D natomiast są stosowane przez 1-5% pacjentów; terapia kalcypotriolem i betamatazonem w skojarzeniu lub preparacie złożonym obejmuje <10% pacjentów;
analogi wit. D ₃ w monoterapii (kalcypotriol, takalcytol)	Spośród ww., refundacją ze środków publicznych objęte są tylko kortykosteroidy, w tym jeden o dużej sile działania (podobnie jak betametazon) – flutykazon.	<ul style="list-style-type: none"> preparaty dla substancji czynnych stanowiących pojedyncze składniki preparatu Daivobet nie są refundowane w chwili obecnej w Polsce; jedynym z wybranych komparatorów, który jest refundowany w Polsce jest flutykazon w postaci maści i kremu, a więc bardziej odpowiedniej do stosowania na skórę gładką, mniej na skórę owłosioną;
skojarzona terapia kalcypotriolem i betamatazonem w oddzielnych preparatach		<ul style="list-style-type: none"> wśród wybranych komparatorów nie znalazły się inne niż silne kortykosteroidy, które są objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce, tj. hydrokortyzon i klobetazol; choć nie należą do tej samej grupy, co betametazon (jeden jest kortykosteroidem o słabej, drugi bardzo dużej sile działania), posłużyły jako komparator w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, jako aktualna refundowana praktyka kliniczna w przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Według wnioskodawcy optymalną strategię w ocenie skuteczności kliniczne CAL/BMD stanowi „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”. Pominięto refundowane: hydrokortyzon i klobetazol, które uwzględniono jednak następnie w analizie ekonomicznej, dokonując dodatkowego przeszukania badań pierwotnych i porównania pośredniego (wykonano porównanie pośrednie z klobetazolem poprzez kalcypotriol; dla hydrokortyzonu założono ostatecznie skuteczność porównywalną z klobetazolem), przy czym tylko w przypadku wskazania: łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Oprócz wymienionych w powyższej tabeli komparatorów, w kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego, wnioskodawca uwzględnił także placebo i włączył do analizy badanie *Tyring 2010*, dotyczące łuszczycy owłosionej skóry głowy.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przedstawiono 3 przeglądy systematyczne: *Bottomley 2011*, *Mason 2013* i *Samarasekera 2013*. W wyniku wyszukiwania własnego Agencji, odnaleziono dodatkowo publikację *McCormack 2011*, której jednak nie włączono do niniejszej AWA, ponieważ włączone do pracy badania pierwotne i sposób prezentacji wyników, a także wnioski pokrywają się z analizą kliniczną wnioskodawcy.

Wśród odnalezionych opublikowanych przeglądów systematycznych, dwa dotyczyły łuszczycy owłosionej skóry głowy (*Bottomley 2011*, *Mason 2013*), jeden zaś, zarówno łuszczycy owłosionej skóry głowy, jak i skóry gładkiej (*Samarasekera 2013*). Prace *Mason 2013* i *Samarasekera 2013* dotyczą różnych terapii

miejscowych stosowanych w ocenianym wskazaniu, praca *Bottomley 2011* ukierunkowana jest na ocenę preparatu złożonego CAL/BMD w postaci żelu.

Prace *Mason 2013* i *Samarasekera 2013* należy uznać za niezależne, zaś *Bottomley 2011* była sponsorowana przez LEOPharma. Wszystkie przeglądy należy uznać za aktualne w obrębie oceny efektywności klinicznej produktu złożonego CAL/BMD w postaci żelu, we wskazaniu: łuszczycy owłosionej skóry głowy – obejmują 6 badań pierwotnych, które odnaleziono w ramach niniejszej AWA. W zakresie wskazania: łuszczycy skóry gładkiej, praca *Mason 2013* nie uwzględnia badania *Menter 2013* opublikowanego po dacie wyszukiwania.

Wnioski z przeglądów *Mason 2013* i *Samarasekera 2013* są spójne; najkorzystniejszą miejscową opcją terapeutyczną w łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy są silne i bardzo silne kortykosteroidy, w monoterapii lub skojarzeniu. Z przeglądu *Bottomley 2011* wynika, że terapia preparatem zawierającym kalcyptriol i dipropionian betametazonu jest skuteczniejsza niż terapia każdym z tych preparatów osobno i obciążona mniejszym ryzykiem działań niepożądanych.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną kalcypotriolu z propionianem betametazonu w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Mason 2013 Źródła finansowania: The Psoriasis Association, UK uwzględniony w AKL wnioskodawcy</p>	<p>Cel: skuteczność i bezpieczeństwo leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy za pomocą analogów wit. D₃ w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem¹</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (data odcięcia): Embase, Medline, Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, Biosis, Dissertation Abstracts, Inside Conferences, Cochrane Library, Cochrane Skin Group's Trials Register (luty 2011)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą skóry głowy</p> <p>Porównane interwencje: analogi wit. D₃ w monoterapii lub w preparatach złożonych z placebo lub aktywnym komparatorem</p> <p>Punkty końcowe: ocena leczenia wg. badacza (IGA), TSS, PASI, ocena leczenia wg pacjenta (PGA)</p> <p>Metodyka włączonych badań: RCT</p> <p>Inne: wykluczono badania dotyczące fototerapii</p>	<p>Włączone badania: 26 RCT dotyczących łuszczycy skóry głowy w tym 14 RCT kontrolowanych wyłącznie placebo i 11 RCT porównujących analogi wit. D₃ z innym leczeniem aktywnym oraz 1 RCT dotyczące porównania analogów wit. D₃ zarówno z placebo jak i aktywnym komparatorem. Sześć z włączonych badań dotyczyło porównania preparatu złożonego kalcypotriol/betametazonu w postaci żelu z placebo, betametazonem oraz kalcypotriolem.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Największy efekt kliniczny zaobserwowano dla bardzo silnego kortykosteroidu (klobetazol) (metaanaliza 4 RCT CLO vs placebo: SMD = - 1,57 [95% CI: -1,81; -1,34] I2 = 43,3%), następnie dla silnego kortykosteroidu (betametazon) oraz analogu wit. D (kalcypotriol); wyniki dla produktu złożonego (CAL/BMD) były niejednorodne – jedno z badań plasowało go przed, drugie za silnymi kortykosteroidami; •Leczenie preparatem złożonym, zawierającym analog wit. D i kortykosteroid wiązało się z: <ul style="list-style-type: none"> -istotnie większą skutecznością w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego w 6-punktowej skali odpowiedzi na leczenie w każdym z włączonych badań (metaanaliza 2 RCT CAL/BMD vs placebo: SMD = - 0,97 [95% CI: -1,61; -0,32] I2 = 90%), -niewielką, ale istotną statystycznie, przewagą w porównaniu z silnym kortykosteroidem (betametazon) w monoterapii rzędu 0,2 punktu w 6-punktowej skali odpowiedzi na leczenie (metaanaliza 3 RCT CAL/BMD vs BMD: SMD = - 0,18 [95% CI: -0,26; -0,10], I2 = 0%), -istotnie większą skutecznością w porównaniu z analogiem wit. D3 (kalcypotriolem) w 6-punktowej skali odpowiedzi na leczenie w każdym z włączonych badań (metaanaliza 4 RCT CAL vs. CAL/BMD: SMD = 0,64; 95% CI: 0,44; 0,84], I2 = 82%), -istotnie mniejszym ryzykiem przerwania terapii w porównaniu z placebo (metaanaliza 2 RCT CAL+BMD vs placebo: RD = - 9% [95% CI: -16%; -3%], I2 = 0%), -mniejszą częstością przerwania terapii preparatem złożonym CAL+BMV w porównaniu z CAL w monoterapii (od 5% do 18%), pomimo niejednorodności wyn ków (5 RCT, I2 = 79%), -mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii CAL. <p>Wnioski autorów przeglądu: w leczeniu owłosionej skóry głowy powinno się preferować bardzo silne (klobetazol) lub silne kortykosteroidy nad analogami wit. D (kalcypotriol). Terapia preparatem złożonym, zawierającym wit. D₃ i kortykosteroid jest opcją przy niepowodzeniu monoterapii.</p>
<p>Samarasekera 2013 Źródła finansowania: NICE, NIHR</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia miejscowego łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p>	<p>Populacja: pacjenci z łuszczycą skóry gładkiej lub owłosionej skóry głowy</p> <p>Porównane interwencje: - łuszczycza skóry gładkiej: •leczenie miejscowe w</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 48 RCT dotyczących łuszczycy skóry gładkiej i 17 RCT dotyczących owłosionej skóry głowy. W tym 8 RCT dotyczyło preparatu złożonego, zawierającego analog wit. D₃ (kalcypotriol) i silny kortykosteroid (betametazon) w postaci żelu w porównaniu z placebo, analogami wit. D₃ lub silnym kortykosteroidem w monoterapii.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Łuszczycza skóry gładkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> •IAGI/PGA - metaanaliza sieciowa wykazała, że

¹ Nie uwzględniono wyników dla skóry gładkiej, ponieważ w publikacji analizowano łącznie wyniki badań dla produktu złożonego CAL/BMD w postaci żelu i maści.

<p>uwzględniony w AKL wnioskodawcy</p>	<p>(metaanaliza i analiza sieciowa) Przeszukane bazy (limit czasowy): Embase, Medline, Cinahl, Cochrane L brary, (08.03.2012)</p>	<p>monoterapii (wit. D₃, silne i bardzo silne kortykosteroidy, smoła węglowa, ditranol, retinoidy) vs analogi wit. D₃ lub placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> •preparaty zawierające analogi wit. D₃ i silnie działający kortykosteroid podawane jednocześnie lub oddzielnie w porównaniu z monoterapią <p>- łuszczycza owłosionej skóry głowy: porównanie parami wszystkich ww. leków stosowanych miejscowo</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IAGI, PGA), odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (PAGI), czas trwania remisji, czas do nawrotu, atrofia skóry, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Inne: badania ≥ 25 pacjentów, publikacje w j. ang.; ty ko pełne publikacje</p>	<p>-za wyjątkiem dziegci qd i placebo qd, wszystkie aktywne interwencje są skuteczniejsze niż placebo bid;</p> <p>-najskuteczniejszą opcją są bardzo silne kortykosteroidy bid, ze współczynnikiem odpowiedzi 78,2%; dla pozostałych interwencji współczynnik odpowiedzi wahał się od 12,2% (dziegcie qd) do 70,9% (produkt złożony Dovobet qd);</p> <p>-stosowanie preparatu złożonego kalcypotriolu i betametazonu raz dziennie wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów lub objawami bardzo łagodnymi w ocenie wg badacza niż podczas leczenia analogami wit. D₃, silnymi kortykosteroidami, retinoidami lub smołą węglową, stosowanymi raz dziennie;</p> <p>-zauważono trend sugerujący, iż stosowanie terapii dwa razy dziennie jest skuteczniejsze niż raz dziennie.</p> <ul style="list-style-type: none"> •PAGI - najskuteczniejszą opcją według oceny pacjentów jest produkt złożony Dovobet qd, ze współczynnikiem odpowiedzi 68,5%; dla pozostałych interwencji współczynnik odpowiedzi wahał się od 14,4% (placebo bid) do 62,2% (terapia skojarzona kalcypotriolem i betametazonem); współczynnik odpowiedzi dla bardzo silnych kortykosteroidów bid wyniósł 38,6% (6 miejsce w rankingu); <p>Łuszczycza owłosionej skóry głowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> •IAGI/PGA -wszystkie aktywne interwencje są skuteczniejsze niż placebo bid, choć w przypadku szamponu dziegciowego i analogów wit. D wyniki były NS; -najskuteczniejszą opcją są bardzo silne kortykosteroidy bid, ze współczynnikiem odpowiedzi 78,3% oraz bardzo silne kortykosteroidy qd – 69,26%; -metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie preparatu złożonego kalcypotriolu i betametazonu raz dziennie, podobnie jak silnego kortykosteroidu raz dziennie, w porównaniu z analogami wit. D₃ qd i smołą węglową qd wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów lub objawami bardzo łagodnymi w ocenie lekarza; •PAGI – nie było możliwe do przeanalizowania. <p>Długość remisji – jedno badanie dla łuszczycy owłosionej skóry głowy i jedno dla skóry gładkiej sugerują, że współczynnik nawrotu jest większy w przypadku terapii zawierającej kortykosteroidy w porównaniu z analogami wit. D. 20-80% pacjentów wycofywało się z badania z powodu nawrotu w krótkim okresie i 88% w długim, 6-mcnyim okresie; dowody na przewagę którejś z interwencji są niespójne.</p> <p>W zakresie bezpieczeństwa, w obydwu populacjach, dla wszystkich porównań, częstość wycofania z badania z powodu działań niepożądanych oraz częstość atrofii skóry po kortykosteroidach była we włączonych badaniach niska. Nie stwierdzono IS większego ryzyka atrofii w przypadku stosowania kortykosteroidów w porównaniu do innych interwencji, aczkolwiek większość przypadków atrofii związana była ze stosowaniem kortykosteroidów.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: najbardziej skuteczne opcje terapeutyczne zarówno w łuszczycy skóry gładkiej jak i owłosionej skóry głowy to te zawierające silne oraz bardzo silne kortykosteroidy.</p>																								
<p>Bottomley 2011 Źródła finansowania: LEO Pharma A/S uwzględniony w AKL wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Ocena preparatu kalcypotriolu z propinonem betametazonu w postaci żelu (TCF – two compound formulation) w porównaniu z innymi liniami leczenia miejscowego w terapii łuszczycy skóry głowy</p>	<p>Populacja: pacjenci z łuszczycą skóry głowy</p> <p>Interwencja: kalcypotriol + dipropionian betametazonu,</p> <p>Komparatory: placebo (PLA), kalcypotriol (CAL), dipropionian betametazonu (BMD), smoła węglowa (SW),</p>	<p>Włączone badania: 10 badań RCT (w tym 3 badania CAL/BMD vs BMD, 4 badania CAL/BMD vs CAL, 2 badania CAL/BMD vs PLA oraz 4 badania CAL vs BMV, PLA, CAL+ SW, SW, które posłużyły do porównania pośredniego)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="913 1220 2161 1428"> <thead> <tr> <th rowspan="2">CAL/BMD versus</th> <th colspan="2">IGA</th> <th colspan="2">TSS</th> </tr> <tr> <th>analiza bezpośrednia</th> <th>analiza pośrednia</th> <th>analiza bezpośrednia</th> <th>analiza pośrednia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align: center;">RR (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>PLA qd</td> <td>2,99 (1,25; 7,16)</td> <td>-</td> <td>3,11 (0,84; 11,57)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PLA bid</td> <td>-</td> <td>5,84 (2,07; 16,51)</td> <td>-</td> <td>13,79 (2,16; 87,85)</td> </tr> </tbody> </table>	CAL/BMD versus	IGA		TSS		analiza bezpośrednia	analiza pośrednia	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia		RR (95% CI)				PLA qd	2,99 (1,25; 7,16)	-	3,11 (0,84; 11,57)	-	PLA bid	-	5,84 (2,07; 16,51)	-	13,79 (2,16; 87,85)
CAL/BMD versus	IGA		TSS																								
	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia																							
	RR (95% CI)																										
PLA qd	2,99 (1,25; 7,16)	-	3,11 (0,84; 11,57)	-																							
PLA bid	-	5,84 (2,07; 16,51)	-	13,79 (2,16; 87,85)																							

u dorosłych (porównania pośrednie i bezpośrednie) Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2008	walerianian betametazonu (BMV) Punkty końcowe: - zmiana w skali TSS lub - odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) - bezpieczeństwo terapii Metodyka: badania RCT Inne: nd	CAL qd	2,45 (1,84; 3,27)	-	2,91 (2,35; 3,59)	-		
		CAL bid	3,04 (1,99; 4,56)	-	7,48 (2,79; 20,04)	-		
		BMD qd	1,16 (1,06; 1,27)	-	1,29 (1,14; 1,46)	-		
		CAL + SW	-	3,19 (1,62; 6,29)	-	8,27 (2,04; 3,41)		
		BMV	-	2,34 (1,34; 4,08)	-	5,17 (1,44; 18,25)		
		SW	-	5,18 (2,27; 11,87)	-	7,78 (1,72; 35,14)		
		CAL/BMD versus	DN		DN skórne		Wycofanie z badania	
			analiza bezpośrednia	analiza pośrednia	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia	analiza bezpośrednia	analiza pośrednia
			RR (95% CI)					
		PLA qd	0,90 (0,73; 1,11)		0,43 (0,22; 0,84)		0,36 (0,12; 1,03)	
		PLA bid		0,71 (0,41; 1,26)		0,24 (0,07; 0,84)		bd
		CAL qd	0,79 (0,71; 0,90)		0,42 (0,31; 0,59)		0,21 (0,11; 0,42)	
		CAL bid	0,61 (0,47; 0,78)		0,18 (0,08; 0,40)		0,11 (0,03; 0,51)	
		BMD qd	0,97 (0,87; 1,07)		1,00 (0,73; 1,37)		0,89 (0,42; 1,89)	
		CAL + SW		0,69 (0,43; 1,09)		0,22 (0,07; 0,67)		0,12 (0,01; 1,03)
		BMV		1,66 (0,89; 3,09)		0,69 (0,19; 2,54)		0,61 (0,03; 1,83)
		SW		1,01 (0,64; 1,60)		bd		0,23 (0,03; 1,83)
Wnioski autorów przeglądu: Dwuskładnikowy żel zawierający calcypotriol i dipropionian betametazonu jest bardziej skuteczny niż inne preparaty stosowane miejscowo w łuszczycy skóry owłosionej głowy biorąc pod uwagę kryteria IGA i TSS; poza tym jest związany z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym skórnych działań niepożądanych.								

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Daivobet (kalcypotriol w połączeniu z betametazonem) w postaci żelu w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dokonano przeszukania wskazanych w wytycznych AOTM źródeł informacji medycznej (bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane) w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu. Dodatkowo przeszukano także strony internetowe agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA, a także bazy: Center for Reviews and Dissemination w Yorku [Database of Abstracts of Re-views of Effects (DARE)], NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database]. W procesie wyszukiwania korzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials), wyszukiwarek internetowych. Ostatnie wyszukiwanie miało miejsce 18.12.2013r.

Strategia wyszukiwania, która była zgodna z celem przeprowadzonej analizy klinicznej została zaprojektowana przez jednego z autorów i sprawdzona przez innego. Strategie, według wnioskodawcy, zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. W strategii zdefiniowano populację, interwencję oraz typ publikacji; nie zdefiniowano komparatora ani punktów końcowych. Zdaniem analityka Agencji, przygotowanych strategii nie można jednak uznać za maksymalnie czułe, zwłaszcza, że zastosowano ograniczenia co do typu publikacji (RCT), a także filtry językowe (angielski, polski, niemiecki i francuski) i filtr: *humans*. Poza tym strategii zostały zbudowane prawidłowo; wykorzystano właściwe hasła i deskrytory, prawidłowo użyto łączników OR i AND.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby, dwuetapowo: na poziomie abstraktów oraz pełnych tekstów. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 21 marca 2014 r. Nie odnaleziono dowodów naukowych nieuwzględnionych przez wnioskodawcę, ani opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Nie odnaleziono także badań dla klobetazolu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z preparatem CAL/BMD, innych niż to wskazane przez wnioskodawcę. Nie odnaleziono ponadto badań dla flutykazonu czy hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz klobetazolu, flutykazonu czy hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z preparatem CAL/BMD.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none">• dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy,• dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowioną na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy	-	Populacja zgodna z wnioskiem.

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Interwencja	calcipotriol + dipropionian betametazonu w postaci żelu	-	Interwencja zgodna z wnioskiem.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> •calcipotriol i inne analogi witaminy D3, betametazon i inne miejscowe silne glikokortykosteroidy stosowane w monoterapii lub terapii łączonej •placebo 	bardzo silne kortykosteroidy miejscowe, kwas salicylowy, dinitranol, dziegcie, fototerapia, leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne (m.in. inhibitory TNF-α)	Kryteria włączenia/wykluczenia świadczą o szerokich kryteriach selekcji badań (założono możliwość włączenia badań z innymi niż tylko wybrane komparatorami – patrz rozdział 3.1.2.), jednocześnie wnioskodawca nie zdecydował się na włączenie badań umożliwiających porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator z refundowanymi miejscowymi kortykosteroidami.
Punkty końcowe	-	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	brak uwag
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe	brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> •badania opublikowane w formie pełnotekstowej •publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim 	<ul style="list-style-type: none"> •badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 r. włącznie, •badania opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych, komentarzy lub listów do redakcji 	brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 pierwotnych badań klinicznych z randomizacją, w tym:

- 3 badania dot. łuszczycy skóry gładkiej
 - CAL/BMD vs BMD (*Fleming 2010, Menter 2013*)
 - CAL/BMD vs CAL (*Fleming 2010, Menter 2013*)
 - CAL/BMD vs TAC (*Langley 2011*)
 - CAL/BMD vs PLA (*Fleming 2010, Langley 2011, Menter 2013*)
- 6 badań dot. łuszczycy owłosionej skóry głowy:
 - CAL/BMD vs BMD (*Jemec 2008, van der Kerkhoff 2009, Buckley 2008*),
 - CAL/BMD vs CAL (*Jemec 2008, van der Kerkhoff 2009, Kragballe 2009/Ortonne 2009, Luger 2008*),
 - CAL/BMD vs PLA (*Tyring 2010, Jemec 2008*).

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną preparatu złożonego calcipotriol/betametazon w postaci żelu.

W niniejszej AKL, w ramach analizy skuteczności klinicznej, zdecydowano o nieuwzględnieniu badania *Tyring 2010*. Wobec możliwości przedstawienia porównania ocenianej technologii z aktywnym komparatorem, porównanie z placebo ma mniejszą wartość i nie wnosi dodatkowej informacji. Wyniki badania wykorzystano jedynie w analizie bezpieczeństwa. Podobnie postąpiono w przypadku porównań CAL/BMD vs placebo w innych badaniach (*Fleming 2010, Langley 2011, Menter 2013, Jemec 2008*). Wszystkie wyniki dla porównania CAL/BMD vs placebo znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ				
<i>Fleming 2010</i> Źródło finansowania:	wieloośrodkowe randomizowane badanie w grupach równoległych,	•calcipotriol/dipropionian betametazonu żel (CAL/BMD), 1 x dziennie	Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycy zwykła tułowia, ramion i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana,	Pierwszorzędowe punkty końcowe: odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie

LEO Pharma	<p>czteroramienne, z podwójnie ślepą próbą</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 5/5,</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority;</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD - 8% CAL- 7,6% BMD-6% PLA-30%</p>	<p>•kalcypotriol żel (CAL), 1 x dziennie</p> <p>•betametazon żel (BMD), 1 x dziennie</p> <p>•placebo żel (PLA). 1 x dziennie</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD - 22,7 g; CAL-25,9 g BMD- 22,4 g PLA-26,1 g</p>	<p>ciężka lub bardzo ciężka w ocenie badacza.</p> <p>Kryteria wykluczenia: łuszczycza grudkowa, krostkowa, erytrodermia łuszczycowa; terapia biologiczna w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją.</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 162 CAL-79 BMD-83 PLA-40</p>	<p>badacza (IGA) po 4 i 8 tyg.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odpowiedź na leczenie w skali PASI (wyrażona w %) po 4 i 8 tyg. leczenia</p> <p>Bezpieczeństwo terapii</p>
<p>Langley 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie trójramienne w grupach równoległych</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 2/5</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg. leczenia+ 8 tyg. obserwacji</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 12 TCL - 21 PLA – 27</p>	<p>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie (do 100 g/tydz.)</p> <p>•takalcytol maść x 1 dziennie (do 70 g/tydz.)</p> <p>•placebo żel z 1 dziennie</p> <p>czas trwania leczenia: do 8 tygodni</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD –27,5 g; TAC-33,2 g PLA-26,2 g</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycza zwykła zlokalizowana na tułowiu i kończynach (zmiany obejmujące min. 10% pow. rąk i/lub 10% pow. tułowia i/lub 10% pow. nóg); postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wykluczenia: leczenie biologiczne w ciągu 3 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, UVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciąży lub okres laktacji.</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD - 183 TAC - 184 PLA - 91</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza wyrażona w skali IGA (6 stopniowa skala) po 8 tyg. •odpowiedź na leczenie wyrażona w skali IGA określana, jako "brak zmian" lub "zmiany łagodne" po 4 tyg. • zmiany w skali PASI* po 4 i 8 tyg. <p>Bezpieczeństwo terapii</p>
<p>Menter 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 5/5</p> <p>Hipoteza badawcza: bd</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg.</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 37 (7,7%) CAL – 59 (18%) BMD – 14 (12,3%) PLA – 18 (18,9%)</p>	<p>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel (CAL/BMD), x 1 dziennie, (do 100 g/tydz.)</p> <p>•kalcypotriol żel (CAL), x 1 dziennie, (do 100 g/tydz.)</p> <p>•betametazon żel (BMD), x 1 dziennie, (do 100 g/tydz.)</p> <p>•placebo żel (PLA), x 1 dziennie, (do 100 g/tydz.)</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: bd</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat, łuszczycza zwykła tułowia i/lub kończyn (zmiany obserwowane przez co najmniej 6 mies., obejmujące co najmniej 10% powierzchni ramion, nóg lub tułowia), postać choroby: łagodna lub umiarkowana w ocenie badacza (IGA)</p> <p>Kryteria wykluczenia: łuszczycza o postaci wysiewnej, erytrodermia łuszczycowa, łuszczycza krostkowa, leczenie systemowe, leczenie miejscowe łuszczycy lub innych chorób skóry analogami witaminy D, kortykosteroidami lub szampony stosowane na skalp, stosowanie leków biologicznych dłużej niż od 4 tyg. do 4 mies. przed rozpoczęciem badania, terapia UVA w połączeniu z psolarenamami (PU-VA) stosowana dłużej niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 482 CAL - 96 BMD - 479</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: odsetki odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) w 4 i 8 tyg..</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zmiana w skali PASI (4 i 8 tyg.), •odsetki PASI50 i PASI75 (4 i 8 tyg.), •zmiana w DLQI) <p>Bezpieczeństwo terapii</p>

				PLA - 95	
ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY					
<p>Buckley 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie z podwójnie ślepią próbą</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 4/5</p> <p>Hipoteza badawcza: brak danych</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania (inne przyczyny niż poprawa stanu zdrowia): CAL/BMD – 30 BMD - 21</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie; • betametazon żel x 1 dziennie <p>średni czas leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAL/BMD- 6,1 tygodnia • BMD- 6,8 tygodnia <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD –17,3 g; BMD- 17,1 g</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: \geq 18 lat; wiek: powyżej 18 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycza zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wykluczenia: erythrodermia łuszczycowa lub łuszczycza krostkowa; leczenie systemowe, psoralen, terapia UVA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, promieniowanie Bucky'ego, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciężka niewydolność nerek lub wątroby</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 108 BMD - 110</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: wynik leczenia wyrażony w wartościach absolutnych - (skala TSS) po 8 tygodniach leczenia</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik leczenia wyrażony w wartościach absolutnych oraz procentowych - (skala TSS) po 8 tygodniach leczenia • odpowiedź na leczenie wyrażona w skali IGA (6 stopniowa skala) lub PGA (7 stopniowa skala) po 8 tyg. leczenia w porównaniu do punktu wyjściowego <p>Bezpieczeństwo terapii</p>	
<p>Jemec 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie cztero-ramienne w grupach równoległych z podwójnie ślepią próbą</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 5/5,</p> <p>Hipoteza badawcza: brak danych</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 61 BMD – 47 CAL- 57 PL A– 30</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie • kalcyptriol żel x 1 dziennie • betametazon żel x 1 dziennie • placebo żel x 1 <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD –139,1 g; CAL-155,4 g BMD- 159,5 g PLA-176 g</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: \geq 18 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycza zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wykluczenia: erythrodermia łuszczycowa lub łuszczycza krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność wątroby lub nerek; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe; leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy.</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 541 BMD – 556 CAL- 272</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg. określana , jako "brak zmian" lub "zmiany łagodne"</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 2 i 4 tyg. • zmiany w nasileniu objawów w skali TSS po 8 tyg. • średnia odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tyg. określana , jako "wyleczony lub "prawie wyleczony" <p>Bezpieczeństwo terapii</p>	

			PLA- 136	
<p>Luger 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie dwuramiennie w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 4/5,</p> <p>Hipoteza badawcza: brak danych</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 92 CAL- 175</p>	<p>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel, x 1 dziennie w razie potrzeby</p> <p>•kalcypotriol żel, x 1 dziennie w razie potrzeby</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD - 470,8 g; CAL-12,8 g</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycza zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wykluczenia: terapia PUVA, promieniowanie Bucky'ego lub UVB; leczenie biologiczne lub inne leczenie systemowe o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; miejscowe leczenie zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia.</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 429 CAL- 440</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: bezpieczeństwo - zdarzenia niepożądane (ADR) ora działanie niepożądane (AE) związane z długotrwałym stosowaniem sterydów na skórę głowy</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (PGA)
<p>Kragballe 2009, Ortonne 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie dwuramiennie w grupach równoległych</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 3/5</p> <p>Hipoteza badawcza: brak danych</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg. leczenia + 8 tyg. obserwacji po zakończeniu leczenia</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 12 CAL - 21</p>	<p>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel, x 1 dziennie (do 100 g/tydz.)</p> <p>•kalcypotriol roztwór na skórę głowy 2 x dziennie (60 ml/tydz.)</p> <p>czas trwania leczenia: do 8 tygodni</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD –17,5 g; CAL-19,0 g</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycza zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wykluczenia: niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; stosowanie leków o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; ciąża lub okres laktacji; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 207 CAL- 105</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg. określanych, jako "brak zmian" lub "zmiany łagodne" •jakość życia (Ortonne 2009) mierzona w 2, 4 i 8 tygodniu badania <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> •odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta (PGA) po 2 i 4 tyg. • wynik w skali TSS ≥ 1 po 8 tyg. • Stosunek pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie objawów (słabe lub bardzo słabe, brak) do pacjentów analizowanych po 8 tyg. <p>Bezpieczeństwo terapii</p>
<p>Tyring 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie dwuramiennie w grupach równoległych z podwójnie ślełą próbą</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 4/5</p>	<p>• kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel x 1 dziennie (do 40 g/tydz.)</p> <p>• placebo żel z 1 dziennie (do 40 g/tydz.)</p> <p>średni czas leczenia: CAL/BMD- 7,6 tygodnia PLA- 7,4 tygodnia</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy (obejmująca co najmniej 10% powierzchni) obejmująca i tułowia/kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA); pacjenci rasy czarnej, Afroamerykanie lub</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wyrażona w

	<p>Hipoteza badawcza: brak danych</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 19 PLA – 8</p>	<p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD –12,5 g; PLA-11,8 g</p>	<p>Latynosi.</p> <p>Kryteria wykluczenia: erytrodermia łuszczycowa lub łuszczyca krostkowa; infekcje i choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciąża lub okres laktacji; terapia UV lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe ciągu 4 tyg. przed randomizacją.</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 135 PLA – 42</p>	<p>skali (PGA) po 8 tyg. •odpowiedź na leczenie wyrażona w skali TSS po 8 tyg.</p> <p>Bezpieczeństwo terapii</p>
<p>van de Kerkhof 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>wieloośrodkowe randomizowane badanie trójuramienne w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą</p> <p>Typ (AOTM): IIA</p> <p>Jadad: 5/5</p> <p>Hipoteza badawcza: brak danych</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: CAL/BMD – 48 BMD – 66 CAL- 38</p>	<p>•kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel, x 1 dziennie (do 100 g/tydz.)</p> <p>•kalcypotriol żel, x 1 dziennie (do 100 g/tydz.)</p> <p>•betametazon żel, x 1 dziennie (do 100 g/tydz.)</p> <p>czas trwania leczenia: do 8 tygodni</p> <p>Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CAL/BMD –163,8 g; CAL-192,3 g BMD- 177,2 g</p>	<p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wykluczenia: : erytrodermia łuszczycowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; jakiegokolwiek miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy, twarzy tułowia i kończyn lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją.</p> <p>Liczebność grup: CAL/BMD – 568 BMD – 563 CAL- 286</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 8 tyg. w grupie leczonej CAL/BMD vs CAL i BMD</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: •odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA) po 2 i 4 tyg. w grupie leczonej CAL/BMD vs CAL i BMD • wynik w skali TSS po 8 tygodniach • Stosunek pacjentów, u których zaobserwowano ustąpienie objawów (słabe lub bardzo słabe, brak) do pacjentów analizowanych po 8 tygodniach.</p>

* - skala dostosowana poprzez nie uwzględnienie głowy

Wszystkie badania włączone do przeglądu zostały określone jako randomizowane. Spośród 9 badań 7 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach Kragballe 2009 oraz Langley 2011 ze względu na różną postać farmaceutyczną badanych leków zastosowano jedynie pojedyncze zaślepienie badacza. Wszystkie badania były prowadzone w grupach równoległych.

Wszystkie próby przeprowadzono w ramach wieloośrodkowych projektów badawczych (od 8 do 57 ośrodków). Większość badań miała charakter międzynarodowy z wyjątkiem 3 badań, które przeprowadzono wyłącznie w ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych (Tyring 2010 i Menter 2013) i Kanady (Langley 2011). Liczba randomizowanych pacjentów wahała się od 177 do 1 505.

Okres obserwacji w większości badań wynosił 8 tygodni, z wyjątkiem badania *Luger 2008*, które trwało 52 tygodnie.

Kryteria włączenia i wyłączenia w poszczególnych badaniach można uznać za zbliżone, z wyjątkiem stopnia ciężkości łuszczycy:

- łagodna lub umiarkowana (*Menter 2013*),
- łagodna do bardzo ciężkiej (*Buckley 2008, Fleming 2010, Jemec 2008*),
- co najmniej umiarkowana (*Kragballe 2009, Langley 2011, Luger 2008, Tyring 2010, van de Kerkhof*).

W efekcie, średnio u 60% pacjentów (za wyjątkiem badania *Tyring 2010* i *Menter 2013* – odpowiednio 79% i 78%) łuszczycę diagnozowano w postaci umiarkowanej. Średni czas trwania łuszczycy wynosił od 10,5 do 21,2 lat. Średnia liczba punktów w skali TSS, oceniającej nasilenie objawów łuszczycy owłosionej skóry głowy, wynosiła 6,8 (zakres średnich: 6,2 – 7,4). Nasilenie objawów łuszczycy skóry gładkiej oceniono na 8,4 pkt. w skali PASI (zakres średnich: 7,7 – 9,9).

We wszystkich przypadkach stosowanie leków przeciwłuszczycowych było zabronione w ściśle określonym okresie poprzedzającym randomizację: leczenie miejscowe (2 tygodnie), leczenie systemowe, z wyłączeniem leków biologicznych (4 tygodnie), leczenie biologiczne (6 miesięcy), PUVA, promieniowanie Bucky'ego (4 tygodnie), UVB (2 tygodnie).

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem demograficznym: średnia wieku chorych wahała się od 44,4 do 52,8 lat, mężczyźni stanowili 42-67%; w większości włączano pacjentów rasy białej, za wyjątkiem badania *Tyring 2010*, które przeprowadzono w populacji Afroamerykanów i Latynosów.

W ramach badań pacjenci otrzymywali kalcypotriol/betametazon żel raz dziennie lub: kalcypotriol raz/dwa razy dziennie (w postaci żelu lub roztworu na skórę głowy); betametazon (w postaci żelu), takalcytol (w postaci maści) lub placebo (w postaci żelu) raz dziennie przez 8 tygodni. Średnie zużycie leków wyniosło: dla CAL/BMD – 10,7-27,5 g/tydzień, dla BMD – 17,1-25,9 g/tydzień, dla CAL – 11,9-24 g/tydzień, dla TCL – 33,2 g/tydzień.

W Tabeli 13. Przedstawiono dodatkowo charakterystykę badania *Reygagne 2005* wykorzystanego przez wnioskodawcę do porównania pośredniego CAL/BMD vs CLO poprzez CAL.

Tabela 13. Charakterystyka badania *Reygagne 2005* wykorzystanego do porównania pośredniego CAL/BMD vs CLO poprzez CAL

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Reygagne 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Galderma Laboratories	wieloośrodkowe randomizowane badanie w grupach równoległych, dwuramiennych, z pojedynczym zaślepieniem Typ (AOTM): IIA Jadad: 4/5, Hipoteza badawcza: non-inferiority → superiority; Analiza wyników: ITT Okres obserwacji: 4 tygodnie Utrata pacjentów z badania: CLO – 2 (2,6%) CAL- 11 (14,7%)	<ul style="list-style-type: none"> • klobetazol szampon (CLO), 1 x dziennie • kalcypotriol roztwór (CAL), 2 x dziennie Średnie tygodniowe zużycie leku na pacjenta: CLO - bd CAL - bd	Kryteria włączenia: wiek: ≥ 12 lat; łuszczycza owłosionej skóry głowy ≥2 cm ² umiarkowana lub ciężka w ocenie badacza (GSS >3/5) Kryteria wykluczenia: łuszczycza bardzo ciężka wymagająca terapii systemowej, znana alergia na badane leki, niedobór odporności, DN w związku ze stosowaniem miejscowych lub systemowych steroidów, stosowanie innych leków przeciwłuszczycowych, betablokerów, litu, leków przeciwmalarycznych lub NLPZ Liczebność grup: CLO – 76 CAL-75	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • Global Severity Score (GSS) (6-pt: 0 = brak zmian to 5 = bardzo ciężkie zmiany) • Total Severity Score (10-pt: 0 = brak zmian to 9 = ciężkie zmiany) Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (IGA, 7-stopniowa) po 4 tyg., • odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta (PGA, 7-stopniowa) po 4 tyg., • % zajęcie owłosionej skóry głowy, • świąd Bezpieczeństwo terapii

W poniższej tabeli zestawiono opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie Analizy klinicznej wnioskodawcy]

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Całkowity wynik nasilenia objawów, TSS (ang. <i>Total Sign Score</i>)	Ocena skali klinicznych objawów łuszczycy owłosionej skóry głowy (0-12) oceniająca nasilenie występowania objawów takich jak: rumień, naciek, złuszczenie. Każdy z symptomów oceniany jest w 5-stopniowej skali.	Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]
Indeks PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)	Służy do oceny nasilenia zmian w łuszczycy zwyczajnej. Stopień nasilenia (osobno ocenia się wszystkie parametry) określa się jako 0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony. Wynik PASI obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszczenie, naciek zapalny. Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki odpowiedzi na leczenie, odnoszące się do skali PASI to PASI 50, 75 i 90 (oznaczają 50-90% poprawę).	Skala użyta prawidłowo, zgodnie z przeznaczeniem, nie jest standaryzowana do stosowania w przypadku owłosionej skóry głowy. Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza, IGA (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>) / IAGI (ang. <i>Investigator's Assessment of Overall Global Improvement</i>)	Sześciostopniowa skala oceny objawów: brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie i bardzo ciężkie. Kliniczną odpowiedź na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których w ocenie badacza objawy były bardzo łagodne lub całkowicie zanikły.	Skala uwidacznia ogólny wpływ leczenia na objawy chorobowe łuszczycy w ocenie lekarza. Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)	6 stopniowa skala oceniająca nasilenie objawów łuszczycy: 0- brak zmian; 1 bardzo nieznaczne zmiany; 2-łagodne nasilenie; 3- umiarkowane; 4- ciężkie, 5-bardzo ciężkie.	Skala oceny nasilenia objawów łuszczycy analogiczna do IGA, najprawdopodobniej należy ją traktować jako tożsamą. Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta PGA (ang. <i>patient's global assessment</i>) / PAGI (ang. <i>patient's assessment of overall global improvement</i>)	Ocena jakości leczenia przez pacjenta w 7-stopniowej skali (całkowite wyleczenie, prawie całkowite wyleczenie, istotna poprawa, umiarkowana poprawa, minimalna poprawa, brak zmian stanu chorobowego, pogorszenie) lub w 5-stopniowej (brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie). Odpowiedź na leczenie definiowano jako stan pacjenta opisany jako: całkowite wyleczenie/brak objawów lub prawie całkowite wyleczenie/objawy bardzo łagodne. W badaniu Buckley 2008 kryteria odpowiedzi były szersze niż wyżej opisane i obejmowały: brak objawów, prawie całkowite wygojenie oraz istotną poprawę. W badaniu Luger 2008 odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta definiowano jako satysfakcjonującą bądź niesatysfakcjonującą.	Skala uwidacznia ogólny wpływ leczenia na objawy chorobowe łuszczycy w ocenie pacjenta. Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]
Kwestionariusz Skindex 16	Skindex 16 służy do oceny jakości życia osób z dermatozami, zawiera 16 pytań zgrupowanych w 3 domenach dotyczących: emocji, objawów i funkcjonowania psychospołecznego. Wyższy wskaźnik jakości życia wg Skindex 16 oznacza pogorszenie jakości życia. Kwestionariusz został zwalidowany w dużej grupie (> 2200) pacjentów z różnymi schorzeniami dermatologicznymi.	Kwestionariusz został użyty do oceny QoL w 3 krajach na 5 uczestniczących w badaniu (Francja, Kanada, Dania), gdzie został zwalidowany pod względem językowym. Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]
Kwestionariusz SF-36	Kwestionariusz SF-36 służący do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta, składa się z 36 pytań	Powszechnie używany instrument służącym do badania globalnej QoL. Cechuje się wysoką

	określających 8 domen życia chorego: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, ograniczenia związane z zaburzeniami emocjonalnymi, zdrowie psychiczne. Wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia.18.	powtarzalnością. Umożliwia dokonania porównań min. pomiędzy różnymi chorobami, grupami wiekowymi czy grupami terapeutycznymi. Kwestionariusz SF-36 został zwalidowany do stosowania u chorych z łuszczycą
Kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia, DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)	Jest specyficznym kwestionariuszem, za pomocą którego ocenia się stopień niepełnosprawności spowodowanej przez chorobę dermatologiczną. Kwestionariusz DLQI został opracowany do stosowania u pacjentów dorosłych, w wieku powyżej 16 lat. Składa się z 10 pytań jednokrotnego wyboru, z 4-stopniowymi odpowiedziami (wg skali Likerta). Dla niektórych pytań istnieje możliwość odpowiedzi „nie dotyczy”. Odpowiedzi na każde pytanie punktuje się od 0 do 3. Całkowitą punktację uzyskuje się dodając punkty za poszczególne pytania. Maksymalnie można uzyskać 30 minimalnie 0 punktów. Im wyższy wynik tym większy negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjenta. Poprawa o co najmniej 5 punktów stanowi minimalną istotną klinicznie różnicę.	Kwestionariusz DLQI jest jednym z najczęściej stosowanych kwestionariuszy, stosowanym w ponad 40 różnych chorobach skóry. Dostępny w 90. wersjach językowych w tym w wersji polskiej. Polska wersja językowa kwestionariusza DLQI została zwalidowana w grupie 64 pacjentów w 2004 roku.30 W badaniu Menter 2013 oceną jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Skala użyta prawidłowo, zgodnie z wytycznymi CHMP [Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

W przypadku RCT *Kragballe 2009 / Ortonne 2009* oraz *Langley 2009* nie zastosowano podwójnego zaślepienia, co wynikało z różnic w dawkowaniu oraz postaci farmaceutycznych zastosowanych interwencji. Zastosowano pojedyncze zaślepienie badacza oceniającego punkty końcowe, poprzez użycie identycznych opakowań i ulotek leków. Wszystkie włączone do analizy badania RCT przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

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

W każdym z uwzględnionych badań predefiniowano kryteria włączenia i wykluczenia z badania, podano wielkość populacji, w której analizowane były wyniki badania, liczbę ośrodków biorących udział w badaniu łącznie ze sponsorem, czas obserwacji oraz podano odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz przyczyny ich utraty (w publikacji *Jemec 2008* nie przedstawiono utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, uwzględniono jedynie dane dotyczące wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego oraz ogólnej liczby utraty pacjentów z badania). W większości publikacji (za wyjątkiem *Buckley 2008*, *van de Kerkhof 2009* oraz *Menter 2013*) przedstawiono kalkulację liczebności wielkości próby.

Należy mieć na uwadze subiektywny i prawdopodobnie nieściśły i mało powtarzalny charakter pomiaru pierwszorzędnymi punktami końcowymi we włączonych badaniach, tj. IGA/IAGI oraz PGA/PAGI, które dodatkowo mogły być różnie definiowane w obrębie poszczególnych badań mimo tej samej, czy zbliżonej nazwy.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizę skuteczności klinicznej preparatu skojarzonego calcipotriol/dipropionian betametazonu (CAL/BMD) przeprowadzono względem wybranych analogów wit. D3 oraz betametazonu w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym (badanie *Luger 2008*). Osobno przedstawiono wyniki dla populacji chorych z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz z łuszczycą skóry gładkiej. W przypadku owłosionej skóry głowy ocenę efektywności oparto o pomiary parametrów takich jak: IGA/IAGI, PGA/PAGI oraz oceny w skali TSS. W badaniach dotyczących skóry gładkiej posłużono się analogicznie oceną IGA/IAGI, PGA/PAGI a także indeksem PASI 75.

Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej, dane liczbowe prezentowano za włączonymi publikacjami. W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych wyniki oszacowano na podstawie danych wyjściowych (liczby i odsetka pacjentów) i przedstawiono w postaci ryzyka względnego RR (ang. *relative risk*). W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT, ang. *number needed to treat*). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (WMD, ang. *weighted mean difference*), w przypadku, gdy dane wyjściowe przedstawione były w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD). W przeciwnym wypadku przedstawiano średnią różnicę między grupami zgodnie z publikacją.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, jak również częściowe syntezę ilościową - metaanalizy (wyniki z co najmniej dwóch badań). W każdym przypadku metaanalizy domyślnie stosowano model efektów stałych (ang. *fixed effect model*) opierający się na jednorodności analizowanych wyników. W przypadku heterogeniczności wyników analizowanych badań ocenianych statystyką I^2 ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$) stosowano losowy model danych (ang. *random effect model*) opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku wysokiej heterogeniczności statystycznej ($p < 0,1$; statystyka $I^2 > 75\%$) wyniki poszczególnych badań przedstawiano osobno.

We wszystkich obliczeniach wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *W analizowanym problemie decyzyjnym poszukiwano badań porównujących preparat Daivobet® żel z analogami wit. D3 oraz miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu stosowanymi w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów. W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Daivobet® z jego składnikami (tj. analogami wit. D3 i kortykosteroidami) stosowanymi w terapii skojarzonej, ale w osobnych preparatach, jak również z innymi, niż dipropionian betametazonu, silnymi kortykosteroidami. Analizę przeprowadzono w porównaniu z kalcypotriolem (stosowanym raz i dwa razy dziennie), takalcycyolem, betametazonem oraz placebo.*
- *Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak lub niepełne dane źródłowe, uniemożliwiające przeprowadzenie metaanalizy niektórych wyników z włączonych badań. W przypadku danych ciągłych, tj.: zmiana wyników punktowych w skalach TSS oraz PASI, publikacje źródłowe nie podają wartości odchylenia standardowego od średniej zmiany liczby punktów. W większości porównań wyniki między poszczególnymi badaniami były zbliżone i przedstawiały podobny efekt zdrowotny. Wyjątkiem jest zmiana wartości TSS w porównaniu z betametazonem – wyniki dwóch badań wskazują na brak istotnej różnicy między grupami (Jemec 2008, Buckley 2008), podczas gdy wg trzeciego badania (van de Kerkhof 2009) preparat Daivobet® wiązał się z istotnie wyższą zmianą w skali TSS. Nie zidentyfikowano potencjalnego źródła heterogeniczności wyników – wejściowe parametry charakteryzujące populacje były bardzo zbliżone. Ponadto w badaniu Menter 2013, dotyczącym łuszczycy skóry gładkiej, punkty końcowe takie jak odsetek pacjentów z redukcją objawów łuszczycy o co najmniej 75% i 50% w skali PASI oraz ocena jakości życia stanowiły eksploracyjne punkty końcowe, dla których analizę wyników przeprowadzono post-hoc.*
- *Wysoka heterogeniczność wyników uniemożliwiła ponadto przeprowadzenie metaanalizy wyników w populacji łuszczycy owłosionej skóry głowy w dwóch punktach końcowych: (1) odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza oraz (2) odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta; w porównaniu Daivobet® versus placebo. W obu przypadkach heterogeniczność oceniana na podstawie statystyki I^2 wyniosła ponad 75%, co zgodnie z założeniami metodycznymi jest podstawą do nieprzeprowadzania metaanalizy. Prawdopodobnym powodem wystąpienia niejednorodności wyników są różnice w wejściowych parametrach klinicznych pacjentów badań Tyring 2010 oraz Jemec 2008. W pierwszym z wyżej wymienionych u zdecydowanej większości pacjentów łuszczycę diagnozowano w postaci umiarkowanej, natomiast w 22% przypadków choroba miała postać ciężką. Z kolei populację badania Jemec 2008 charakteryzowała bardziej zaawansowana postać choroby – średni odsetek pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką łuszczycą wynosił 39%. Można zatem spodziewać się, że ww. różnice w stopniu zaawansowania choroby wpłynęły na wyższy wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo w badaniu Tyring 2010, a tym samym na istotne różnice w ryzyku względnym między badaniami. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzono również w porównaniu z betametazonem i kłacypotriolem w ocenie odpowiedzi na leczenia przez lekarza. Nie zidentyfikowano jednak potencjalnych źródeł niejednorodności w metodyce badań włączonych, jak również w parametrach wejściowych badanych populacji.*

Zdaniem autorów analityki wnioskodawcy powyższe ograniczenia nie wpływają istotnie na jakość uzyskanych wyników i nie mają wpływu na wnioski płynące z analizy w kontekście omawianego problemu klinicznego, z czym należy się zgodzić, niemniej jednak w ramach procesu weryfikacji stwierdzono także inne ograniczenia analizy, które mają istotne znaczenie w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego.

Ograniczenia wg AOTM:

AKL wnioskodawcy nie zawiera porównania ocenianej technologii z refundowanym komparatorem. Wobec nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących ww. technologie, w żadnym z wnioskowanych wskazań, nie podjęto próby przeprowadzenia porównania pośredniego.

Wnioskodawca podjął taką próbę natomiast na potrzeby AE - wykonał dodatkowe wyszukanie badań pierwotnych w celu pośredniego porównania skuteczności klinicznej CAL/BMD z refundowanymi steroidami, jednak jedynie we wskazaniu: łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy jednocześnie podkreślić, że przegląd przeprowadzony na potrzebę porównania pośredniego nie spełnia kryteriów systematyczności. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników wyselekcjonowanych badań. Ponadto, w toku weryfikacji raportu AE wnioskodawcy stwierdzono heterogeniczność uwzględnionych w porównaniu badań - badania *Kragballe 2009* i *Reygagne 2005* różnią się pod względem kryteriów włączenia/wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście wieku uczestników badania – do badania *Kragballe 2009* włączano dorosłych, do *Reygagne 2005* pacjentów ≥ 12 r.ż.), liczebności i charakterystyki pacjentów (w badaniu *Reygagne 2005* średnia wieku wyniosła 44,9 i 45,7 lat, w *Kragballe 2009* 50,8 i 51,4; średnia punktacja TSS wyniosła, odpowiednio: 4,86 i 4,95 oraz 7,4 i 7,1).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę efektywności terapii skojarzonej CAL/BMD produktem złożonym w postaci żelu, w porównaniu do wybranych analogów wit. D₃ oraz betametazonu, oparto na analizie punktów końcowych opisanych w badaniach RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Główną miarą efektywności klinicznej był wynik uzyskany w ocenie nasilenia objawów łuszczycy wyrażony w ocenie badacza (lekarz) – IGA/IAGI i pacjenta – PGA/PAGI, a także objawy łuszczycy oceniane na podstawie indeksu TSS oraz PASI 75, odpowiednio dla owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej.

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

Leczenie owłosionej skóry głowy

CAL/BMD vs BMD

Metaanaliza wyników oceny nasilenia łuszczycy w ocenie badacza wykazała istotną statystycznie różnicę w prawdopodobieństwie uzyskania klinicznej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu CAL/BMD vs BMD po 4 i 8 tygodniach. Podobnie metaanaliza wyników terapii po 8 tygodniach w ocenie pacjenta wykazała wyższość leczenia skojarzonego CAL/BMD nad monoterapią BMD.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs BMD w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy – zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
			CAL/BMD	BMD		
Odpowiedź na leczenie wg IGA / IAGI	<i>Jemec 2008</i>	4	362/541 (66,9)	304/556 (54,7)	1,15 (1,01; 1,31) p= 0,03	13 (9; 27)
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>		311/567 (54,9)	287/562 (51,1)		
	<i>Jemec 2008</i>	8	385/541 (71,2)	356/556 (64,0)	1,12 (1,06; 1,18) p < 0,0001	15 (10; 25)
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>		388/567 (68,4)	343/562 (61,0)		
	<i>Buckley 2008</i>		91/108 (83,3)	80/110 (74,6)		
Odpowiedź	<i>Buckley 2008</i>	8	99/107 (92,5)	90/109 (82,6)	1,13 (1,07; 1,19)	13 (9; 13)

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

na leczenie wg PGA / PAGI	Jemec 2008		371/541 (68,6)	348/556 (62,5)	p<0,00001
	van der Kerkhoff 2009		395/567 (69,6)	337/562 (59,9)	

W zakresie oceny w TSS, obniżenie wartości względem wartości początkowych odnotowano po 8 tygodniach zarówno w grupie leczonych CAL/BMD, jak i BMD. Średnia zmiana, we wszystkich trzech badaniach była większa w przypadku terapii CAL/BMD, w badaniu *van der Kerkhoff 2009* – istotnie statystycznie.

W badaniu *Buckley 2008* pierwszorzędnym punktem końcowym była nie procentowa, ale bezwzględna zmiana TSS po 8 tygodniach względem wartości wyjściowych i dla tego punktu końcowego zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść preparatu złożonego CAL/BMD względem BMD (MD: -0,56, 95% CI: -1,10, -0,02; p=0,042).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs BMD w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana (%)	SD	N	Średnia zmiana (%)	SD	Różnica %	Wartość p [#]
zmiana TSS	<i>Buckley 2008</i>	8	108	bd	bd	110	bd	bd	-7,9 [#]	0,065
	<i>Jemec 2008</i>	8	541	-70,8	bd	556	-67,7	bd	-3,1	0,12
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	8	567	-74,4	bd	562	-67,9	bd	-6,5	0,0002

[#] - wartość z publikacji

CAL/BMD vs CAL

W przypadku porównania CAL/BMD vs CAL leczenie z zastosowaniem preparatu skojarzonego istotnie statystycznie zwiększało możliwość uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta, zarówno po 4, jak i 8 tygodniach.

W ocenie odpowiedzi na leczenie po 52 tygodniach wykazano, iż terapia CAL/BMD także skutkuje IS wyższym prawdopodobieństwem długoterminowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z CAL, zarówno w ocenie lekarza jak i pacjenta.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs CAL w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
			CAL/BMD	CAL		
Odpowiedź na leczenie wg IGA / IAGI	<i>Jemec 2008</i>	4	362/541 (66,9)	64/272 (23,5)	2,45 (1,84; 3,27) p<0,00001	3 (2; 5)
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>		311/567 (55,0)	74/286 (25,9)		
	<i>Kragballe2009*</i>		114/207 (55,1)	19/105 (18,1)		
	<i>Jemec 2008</i>	8	384/541 (71,2)	100/272 (36,8)	1,74 (1,42; 2,13) p<0,00001	4 (3; 5)
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>		388/567 (68,4)	124/286 (43,4)		
	<i>Kragballe* 2009</i>		142/207 (68,6)	33/105 (31,4)		
	<i>Luger 2008</i>	52	290/429 (67,6)	190/440 (43,2)	1,57 (1,38; 1,77) p<0,00001	5 (4; 6)
Odpowiedź	<i>Jemec 2008</i>	8	371/541 (68,6)	104/272 (38,3)	1,66 (1,50; 1,85)	4 (4; 5)

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

na leczenie wg PGA / PAGI	van der Kerkhoff 2009		395/567 (69,6)	128/286 (44,7)	p<0,00001	
	Kragballe 2009*		170/207 (82,1)	36/105 (34,3)	2,40 (1,82; 3,15) p<0,00001	3 (2; 3)
	Luger 2008	52	327/429 (76,2)	221/440 (50,2)	1,52 (1,36; 1,69) p < 0,00001	4 (4; 5)

*CAL stosowany 2 x dziennie.

W zakresie oceny w TSS, obniżenie wartości względem wartości początkowych odnotowano po 8 tygodniach zarówno w grupie leczonych CAL/BMD, jak i CAL, przy czym średnia zmiana, we wszystkich trzech badaniach była większa w przypadku terapii CAL/BMD. W badaniach *Jemec 2009* i *van der Kerkhoff 2009* różnica między interwencjami była istotnie statystycznie, w badaniu *Kragballe 2009* nie podano wartości p.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs CAL w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana (%)	SD	CAL/BMD		CAL		Różnica %	Wartość p [#]
						N	Średnia zmiana (%)	SD	N		
TSS	<i>Jemec 2009</i>	8	541	-70,8	bd	272	-49,0%	bd	-21,8	<0,0001	
	<i>van der Kerkhoff 2009</i>	8	567	-74,4	bd	286	-56,60%	bd	-17,8	<0,0001	
	<i>Kragballe* 2009</i>	8	207	-68,2	bd	105	-37,3%	bd	-30,9	bd	

*CAL stosowany 2 x dziennie; [#] - wartość z publ kacji

Jakość życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu *Ortonne 2009*. Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w obu grupach CAL/BMD oraz CAL odnotowano istotną statystycznie poprawę wg Skindex-16 w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia.

W przypadku komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36, istotną statystycznie poprawę w stosunku do wartości początkowych obserwowano po 8 tygodniach dla terapii CAL/BMD, w przypadku CAL poprawa nie osiągnęła IS. W przypadku komponenty psychicznej, istotną statystycznie poprawę w stosunku do wartości początkowych obserwowano po 2, 4 i 8 tygodniach dla terapii CAL/BMD oraz po 8 tygodniach dla CAL bid. Średnie zmiany użyteczności względem wartości wyjściowych były po 8 tyg. IS dla obydwu grup. Różnice między grupami nie były IS.

Tabela 19. Wyniki analizy jakości życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy - na podstawie badania *Ortonne 2009*.

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana (SD)	p ^{**}	N	Średnia zmiana (SD)	p [*]	Różnica	wartość p [#]
Skinindex-16	8	162	-29,6 (bd)	p<0,001	83	-17,9 (bd)	p<0,001	-11,7	0,008
	4		-28,1 (bd)	p<0,001		-13,1 (bd)	p<0,001	-15,0	<0,001
SF-36 - składowa fizyczna	8	207	1,3 (bd)	<0,01	105	-1,2 (bd)	NS	2,5	NS
	4		0,8 (bd)	NS		-0,8 (bd)	NS	1,6	NS
SF-36 - składowa psychiczna	8		1,8 (bd)	<0,01		1,7 (bd)	<0,05	0,1	NS
	4		1,6 (bd)	<0,05		0,6 (bd)	NS	1,0	NS
SF-36 średnio	8	207	0,042	< 0,001	105	0,0194	0,021	bd	bd

[#] - wartość z publ kacji; ^{*} - dla średniej zmiany wyniku względem wartości wyjściowej; ^{**} - CAL stosowany 2 x dziennie.**CAL/BMD vs CLO**

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego dla preparatu złożonego CAL/BMD i refundowanego CLO, poprzez wspólny komparator CAL.

Skuteczność CAL/BMD przyjęto za wynikami badania klinicznego *Kragballe 2009*, w którym porównywano CAL/BMD z CAL w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Skuteczność CLO przyjęto za wynikami badania klinicznego *Reygagne 2005*, w którym porównywano CLO z CAL w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Ww. badania jako jedyne z odnalezionych dla CAL/BMD oraz CLO były, według wnioskodawcy, na tyle „podobne”, że pozwalały na wykonanie porównania pośredniego przez calcypotriol. W ramach procesu analitycznego w Agencji, nie odnaleziono innych badań klobetazolu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego z preparatem CAL/BMD.

Różnica pomiędzy badanymi lekami w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza była nieistotna statystycznie, choć wynik wskazuje na tendencję do uzyskiwania lepszej skuteczności w terapii preparatem CAL/BMD w porównaniu z CLO.

Tabela 20. Wyniki pośredniej analizy skuteczności CAL/BMD vs CLO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy – odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA/IAGI)

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)			RR (95%CI)	Wynik porównania pośredniego RR (95%CI)
		CAL/BMD	CLO	CAL		
<i>Kragballe 2009</i>	4	114/207 (55,1)	-	19/105 (18,1)	3,04 (1,99; 4,66) p<0,00001	1,757 (0,969; 3,186) p=NS
<i>Reygagne 2005</i>	4	-	38/76 (50)	22/75 (28,4)	1,73 (1,14; 2,62) p=0,01	

Leczenie łuszczycy skóry gładkiej

CAL/BMD vs BMD

Metaanaliza dwóch badań wykazała, iż po 8 tygodniach obserwacji, brak objawów lub objawy bardzo łagodne w ocenie badacza, IS częściej obserwowano w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu do BMD. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik PASI 75 po 8 tygodniach, również był IS wyższy w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu do BMD.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs BMD w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej dla zmiennych dychotomicznych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
			CAL/BMD	BMD		
Odpowiedź na leczenie wg IGA / IAGI	<i>Fleming 2008</i>	8	44/162 (27,2)	14/83 (16,9)	1,39 (1,13; 1,71) p=0,002	12 (8; 31)
	<i>Menter 2013</i>		140/482 (29,0)	103/479 (21,5)		
PASI 75	<i>Fleming 2010</i>	8	58/162 (35,8)	24/83 (28,9)	1,18 (1,02; 1,38) p=0,03	16 (9; 144)
	<i>Menter 2013</i>		197/482 (40,9)	167/479 (34,9)		

Średnia redukcja w punktacji PASI wyniosła 55,55% w grupach stosujących CAL/BMD oraz 49,2% w grupach CAL. Różnica zmian wyniosła średnio 6,9% i w badaniu *Menter 2013* była istotna statystycznie.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs BMD w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej dla zmiennych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana (%)	SD	N	Średnia zmiana (%)	SD	Różnica %	p [#]
			CAL/BMD			BMD				
zmiana PASI	<i>Fleming 2010</i>	8	162	-55,3	bd	83	-49,8	bd	-6,2	0,13
	<i>Menter 2013</i>	8	482	-55,8	bd	479	-48,6	bd	-7,6	<0,001

[#] - wartość z publikacji

Jakość życia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej oceniano w badaniu *Menter 2013*; zastosowano kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia chorych - DLQI.

Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie Cal/BMD odnotowano większą poprawę stanu zdrowia wg kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do grupy BMD. Odnotowane zmiany osiągnęły minimalne klinicznie istotne wartości (poprawa o co najmniej 5 punktów) w grupie pacjentów stosujących CAL/BMD po 4 i 8 tygodniach leczenia oraz w grupie BMD po 8 tygodniach leczenia. Średnia zmiana była istotnie większa w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu z grupą BMD zarówno po 4, jak i 8 tyg. leczenia.

Tabela 23. Wyniki analizy jakości życia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej - na podstawie badania *Menter 2013*.

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	MD	wartość p
		BMD/CAL			BMD				
DLQI	8	442	-6,4	5,6	418	-5,4	5,6	-1,00 (-1,75; -0,25)	0,009
	4	444	-5,8	5,2	431	-4,9	4,9	-0,90 (-1,57; -0,23)	0,0008

CAL/BMD vs analogi wit. D (CAL lub TAC)

W przypadku porównania CAL/BMD vs CAL a także TAC, leczenie z zastosowaniem preparatu skojarzonego istotnie statystycznie zwiększało możliwość uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach w ocenie lekarza, a w przypadku porównania z TAC także w ocenie pacjenta (w badaniach dotyczących porównania CAL/BMD z CAL nie oceniano punktu końcowego PGA/PAGI).

Osiągnięcie PASI 75 zaobserwowano u średnio 36,3% pacjentów leczonych preparatem złożonym CAL/BMD oraz u 20,63% pacjentów stosujących preparaty analogów witaminy D₃ (19,25% leczonych CAL i 23,4% leczonych TAC). Terapii złożonej towarzyszyło niemal dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia PASI 75 w porównaniu do CAL, różnica była IS. W przypadku porównania z TAC, różnica wypadła na korzyść CAL/BMD, ale bez istotności statystycznej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs analogi wit. D w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej dla zmian dychotomicznych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
			CAL/BMD	analog wit. D		
Odpowiedź na leczenie wg IGA / IAGI	<i>Fleming 2010</i>	8	44/162 (27,2)	9/79 (11,4)	2,13 (1,42; 3,17) p = 0,0002	7 (5; 11)
	<i>Menter 2013</i>		140/482 (29,0)	14/96 (14,6)		
	<i>Langley 2011*</i>		73/183 (39,9)	33/184 (17,9)		
Odpowiedź na leczenie wg PGA / PAGI	<i>Langley 2011*</i>	8	69/171 (40,4)	35/163 (21,5)	1,88 (1,33; 2,65)* p = 0,0003	6 (4; 12)
PASI 75	<i>Fleming 2010</i>	8	58/162 (35,8)	14/79 (17,7)	1,98 (1,44; 2,73) p < 0,0001	5 (4; 8)
	<i>Menter 2013</i>		197/482 (40,9)	20/96 (20,8)		
	<i>Langley 2011*</i>	8	59/183 (32,2)	43/184 (23,4)	1,38 (0,99; 1,93)* p = 0,06	nd

* w przypadku badania *Langley 2011* komparatorem z grupy analogów wit. D₃ dla BMD/CAL był takalcytol (TAC).

Średnia redukcja w punktacji PASI wyniosła 55,55% w grupach stosujących CAL/BMD oraz 42,4% w grupach CAL i 41,9% w grupie TAC. Różnica zmian wyniosła średnio 14,5% i we wszystkich badaniach była istotna statystycznie.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności CAL/BMD vs analogi wit. D w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej dla zmiennych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana (%)	SD	N	Średnia zmiana (%)	SD	Różnica %	P [#]
zmiana PASI	Fleming 2010	8	162	-55,3	bd	79	-41,2	bd	-13,9	<0,001
	Menter 2013		482	-55,8	bd	96	-43,6	bd	-14,9	<0,001
	Langley 2011*		183	-57,0	bd	184	-41,9	bd	-14,7	<0,001

- wartość z publ kacji; * w przypadku badania Langley 2011 komparatorem z grupy analogów wit. D3 dla BMD/CAL był takalcytol (TAC)

Jakość życia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej oceniano w badaniu Menter 2013 za pomocą kwestionariusza dotyczącego wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia chorych - DLQI.

Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie CAL/BMD odnotowano większą poprawę stanu zdrowia wg kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do grupy CAL. Odnotowane zmiany osiągnęły minimalne klinicznie istotne wartości (poprawa o co najmniej 5 punktów) w obydwu grupach, zarówno po 4 i 8 tygodniach leczenia. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupą stosujących preparat złożony a calcipotriol.

Tabela 26. Wyniki analizy jakości życia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej - na podstawie badania Menter 2013.

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tyg.)	N	Średnia zmiana	SD	N	Średnia zmiana	SD	MD	wartość p
DLQI	8	442	-6,4	5,6	80	-5,9	5,4	-0,50 (-1,79; 0,79)	0,45
	4	444	-5,8	5,2	86	-5,1	6,0	-0,70 (-2,06; 0,66)	0,31

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z CHPL produktu leczniczego Daivobet żel (na dzień 22.10.2013r.), w badaniach klinicznych na 4700 pacjentach, w których 2100 pacjentów leczono produktem leczniczym Daivobet żel, działania niepożądane wystąpiły u 8% pacjentów; z reguły były one łagodne i obejmowały głównie reakcje skórne. Działaniem niepożądanym występującym często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) był świąd; niebyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) – podrażnienie oczu, zaostrzenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa.

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa terapii CAL/BMD włączono 9 badań RCT.

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

Leczenie owłosionej skóry głowy

W wyniku zestawienia wyników z PLA terapię CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza uczuciem pieczenia, była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych – istotnie statystycznie.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD na owłosioną skórę głowy w porównaniu do PLA

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
			CAL/BMD	PLA		
Zdarzenia niepożądane łącznie	Jemec 2008	8	183/530 (34,5)	54/135 (40,0)	0,88 (0,23; 3,44) p = 0,23	nd
	Tyring 2010	8	9/128 (7,0)	3/38 (7,9)		
Świąd	Jemec 2008	8	15/530 (2,8)	9/135 (6,7)	0,41 (0,17; 0,95) p = 0,04	nd

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Zaburzenia smaku	Tyring 2010	8	0/128 (0,0)	1/38 (2,6)	0,10 (0,00; 2,42) p = 0,16	nd
Ból głowy	Tyring 2010	8	1/128 (0,8)	1/38 (2,6)	0,30 (0,02; 4,63) p = 0,39	nd
Parestezja	Tyring 2010	8	2/128 (1,6)	1/38 (2,6)	0,59 (0,06; 1,06) p = 0,05	nd
Łysienie plackowate	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	2/135 (1,5)	0,05 (0,00; 4,10) p = 0,27	nd
Uczucie pieczenia	Jemec 2008	8	2/530 (0,4)	0/135 (0,0)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87	nd
Uczucie pieczenia skóry	Jemec 2008	8	1/530 (0,2)	0/135 (0,0)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87	nd
Zaostrzenie łuszczycy/ łuszczycyca	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	1/135 (0,7)	0,09 (0,00; 2,08) p = 0,13	nd
Podrażnienia skóry	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	3/135 (0,4)	0,09 (0,02; 0,56) p = 0,01	nd
	Tyring 2010	8	1/128 (0,8)	1/38 (2,6)		
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Jemec 2008	8	25/530 (4,7)	18/135 (13,3)	0,35 (0,20; 0,63) p = 0,0004	12 (7; 34)
Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych	Jemec 2008	8	8/541 (1,5)	7/136 (5,1)	0,29 (0,11; 0,78) p = 0,01	nd

Analiza wyników bezpieczeństwa dla porównania CAL/BMD vs BMD nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między interwencjami w zakresie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych. Za wyjątkiem świądu i podrażnienia skóry, większość zdarzeń niepożądanych częściej pojawiała się w grupie BMD.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD na owłosioną skórę głowy w porównaniu do terapii BMD

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
			CAL/BMD	BMD		
Zdarzenia niepożądane łącznie	Jemec 2008	8	183/530 (34,5)	191/548 (34,9)	0,97 (0,87; 1,07) p = 0,54	nd
	Buckley 2008	8	38/107 (35,5)	39/110 (35,5)		
	van der Kerhof 2009	8	218/563 (38,7)	228/556 (41,0)		
Infekcje	Buckley 2008	8	16/107 (15)	17/110 (15,5)	0,97 (0,52; 1,81) p = 0,92	nd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Buckley 2008	8	14/107 (13,1)	17/110 (15,5)	0,85 (0,44; 1,63) p = 0,62	nd
Świąd	Jemec 2008	8	15/530 (2,8)	10/548 (1,8)	1,52 (0,87; 2,67) p = 0,14	nd
	Buckley 2008	8	3/107 (2,8)	3/110 (2,7)		
	van der Kerhof 2009	8	12/563 (2,1)	7/556 (1,3)		
Łysienie plackowate	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	3/548 (0,5)	0,46 (0,10; 2,05) p = 0,31	nd
	van der Kerhof 2009	8	2/563 (0,4)	2/556 (0,4)		

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Uczucie pieczenia	Jemec 2008	8	2/530 (0,4)	2/548 (0,4)	0,46 (0,10; 2,04) p = 0,31	nd
	van der Kerhof 2009	8	0/563 (0,0)	3/556 (0,5)		
Uczucie pieczenia skóry	Jemec 2008	8	1/563 (0,2)	2/548 (0,2)	0,52 (0,05; 6,68) p=0,59	nd
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycy	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	0/548 (0,0)	nd	nd
Podrażnienia skóry	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	0/548 (0,0)	1,48 (0,25; 8,83) p = 0,67	nd
	van der Kerhof 2009	8	3/563 (0,5)	2/556 (0,4)		
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Jemec 2008	8	25/530 (4,7)	29/548 (5,3)	0,99 (0,70; 1,40) p = 0,96	nd
	van der Kerhof 2009	8	35/563 (6,2)	32/556 (5,8)		
Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych	Jemec 2008	8	8/541 (1,5)	6/556 (1,1)	0,93 (0,42; 2,05) p=0,86	nd
	van der Kerhof 2009	8	4/563 (0,7)	7/556 (1,2)		

W porównaniu do grup leczonych analogami wit. D₃, u pacjentów stosujących CAL/BMD rzadziej obserwowano zdarzenia niepożądane, także w długim 52 tyg. okresie obserwacji. W przypadku ZN łącznie, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych, rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych różnice względem CAL qd, CAL bid, w krótkim i długim okresie były IS. Poza tym, uczucie pieczenia występowało IS rzadziej w porównaniu z CAL qd w 8 tyg. okresie obserwacji, a podrażnienie skóry – IS rzadziej niż CAL qd w 8 i 52 tyg. okresie obserwacji.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD na owłosioną skórę głowy w porównaniu do analogów Wit. D₃

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
			CAL/BMD	analog wit. D		
Zdarzenia niepożądane łącznie	Jemec 2008	8	183/530 (34,5)	123/266 (46,2)	0,79 (0,71; 0,90)* p = 0,002	12 (7; 25)
	van der Kerhof 2009	8	218/563 (38,7)	130/282 (46,1)		
	Kragballe 2009	8	71/206 (34,5)	59/104 (56,7)	0,61 (0,47; 0,78)** p = 0,0001	5 (3; 10)
	Luger 2008	52	72/419 (17,2)	127/431 (29,5)	0,58 (0,45; 0,75) p < 0,0001	9 (6; 15)
Świąd	Jemec 2008	8	15/530 (2,8)	16/266 (6,0)	0,33 (0,21; 0,53)* p < 0,00001	20 (15; 34)
	van der Kerhof 2009	8	12/563 (2,1)	25/282 (8,9)		
	Kragballe 2009	8	1/206 (0,5)	5/104 (4,8)	0,10 (0,01; 0,85)** p = 0,04	25 (12; brak ¹)
	Luger 2008	52	15/419 (3,6)	43/431 (10,0)	0,36 (0,20; 0,64) p = 0,0004	17 (10; 34)
Rumień	Luger 2008	52	9/419 (2,1)	14/431 (3,2)	0,66 (0,29; 1,51) p = 0,33	nd
Trądzik różowaty	Luger 2008	52	3/419 (0,7)	5/431 (1,2)	0,62 (0,15; 2,57) p = 0,51	nd
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycy	Jemec 2008	8	0/530 (0,0)	3/266 (1,1)	0,07 (0,00; 1,39)* p = 0,08	nd
	Luger 2008	52	10/419 (2,4)	9/431 (2,1)	1,15 (0,46; 2,85) p=0,77	nd
Kontaktowe zapalenie	Kragballe 2009	8	0/206 (0,0)	1/104 (1,0)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,28	nd

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

skóry**						
Łysienie plackowate	<i>Jemec 2008</i>	8	0/530 (0,0)	1/266 (0,4)	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,27	nd
Uczucie pieczenia	<i>Jemec 2008</i>	8	2/530 (0,4)	5/266 (1,9)	0,15 (0,04; 0,60) p = 0,008*	100 (50; brak)
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	8	0/563 (0,0)	3/282 (1,1)		
	<i>Luger 2008</i>	52	4/419 (1,0)	12/431 (1,0)	0,34 (0,11; 1,05) p = 0,06	nd
	<i>Kragballe 2009</i>	8	2/206 (1,0)	1/104 (1,0)	1,01 (0,09; 11,27)** p=0,99	nd
Uczucie pieczenia skóry	<i>Jemec 2008</i>	8	1/530 (0,2)	3/266 (1,1)	0,17 (0,02; 1,60)* p = 0,12	nd
	<i>Kragballe 2009</i>	8	0/206 (0,0)	2/104 (1,9)	0,10 (0,00; 2,09)** p = 0,14	nd
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	<i>Kragballe 2009</i>	8	1/206 (0,5)	5/104 (4,8)	0,10 (0,00; 2,09)** p = 0,14	nd
Uszkodzenia skóry	<i>Kragballe 2009</i>	8	0/206 (0,0)	1/104 (1,0)	0,17 (0,01; 4,11)** p = 0,28	nd
Podrażnienia skóry	<i>Jemec 2008</i>	8	0/530 (0,0)	4/266 (1,5)	0,17 (0,05; 0,56)* p = 0,004	50 (34; brak)
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	8	3/563 (0,5)	6/282 (2,1)		
	<i>Kragballe 2009</i>	8	0/206 (0,0)	4/104 (3,8)	0,06 (0,00; 1,04)** p = 0,05	nd
	<i>Luger 2008</i>	52	6/419 (1,4)	24/431 (5,6)	0,26 (0,11; 0,62) p=0,003	25 (15; 50)
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	<i>Jemec 2008</i>	8	25/530 (4,7)	35/266(13,2)	0,42 (0,31; 0,59)* p < 0,0001	15 (10; 25)
	<i>van der Kerkhof 2009</i>	8	35/563 (6,2)	36/282 (12,8)		
	<i>Kragballe 2009</i>	8	7/206 (3,4)	20/104 (19,2)	0,18 (0,08; 0,40)** p < 0,0001	7 (5; 13)
Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Jemec 2008</i>	8	8/541(1,5)	20/272 (7,4)	0,20 (0,09; 0,45)* p < 0,0001	17 (12; 34)
	<i>Kragballe 2009</i>	8	2/207(1,0)	9/105 (8,6)	0,11 (0,02; 0,51)** p = 0,005	13 (8; 50)
	<i>Luger 2008</i>	52	9/429 (2,1)	44/440 (10,0)	0,21 (0,10; 0,42) p < 0,0001	13 (10; 20)

*- CAL qd, ** - CAL bid

Leczenie skóry gładkiej

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

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w łuszczycy skóry gładkiej w porównaniu do PLA

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
			CAL/BMD	PLA		
Pacjenci, u	<i>Fleming 2010</i>	8	68/160 (42,5)	22/40 (55,0)	0,98 (0,80; 1,20)	nd

	Langley 2011	8	72/182 (39,6)	35/91 (38,5)		
	Menter 2013	8	125/482 (25,9)	22/95 (23,2)		
Zdarzenia niepożądane łącznie	Fleming 2010 [^]	8	16/160 (10,0)	12/40 (30,0)	0,44 (0,28; 0,69) p = 0,0003[^]	13 (6; 882)
	Langley 2011 [^]	8	18/182 (10,1)	17/91 (18,0)		
	Menter 2013	8	24/482 (5,0)	4/95 (4,2)	1,18 (0,42; 3,33) [#] p=0,75	nd
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	1/95 (1,1)	0,20 (0,01; 3,12) p=0,25	nd
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Fleming 2010	8	12/160 (7,5)	10/40 (25,0)	0,45 (0,27; 0,74) p = 0,002	10 (6; 34)
	Langley 2011	8	16/182 (8,8)	14/91 (15,4)		
Infekcje	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	0/40 (0,0)	0,91 (0,14; 6,14) p=0,92	nd
	Langley 2011	8	2/182 (1,1)	1/91 (1,1)		
Świąd	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	7/40 (17,5)	0,21 (0,05; 0,92) p=0,04	nd
	Langley 2011	8	6/182 (3,3)	6/91 (6,6)		
	Menter 2013	8	3/482 (0,6)	2/95 (2,1)		
Rumień	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	0/40 (0,0)	0,60 (0,08; 4,76) p=0,63	nd
	Langley 2011	8	1/182 (0,5)	1/91 (1,1)		
Zaostrzenie łuszczycy/ łuszczycyca	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	2/40 (5,0)	0,22 (0,04; 1,32) p=0,10	nd
	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	0/95 (0,0)		
Łysienie plackowate	Fleming 2010	8	0/160 (0,0)	0/40 (0,0)	nd	nd
Uczucie pieczenia	Fleming 2010	8	2/160 (1,3)	1/40 (2,5)	0,25 (0,05; 1,34) p = 0,10	nd
	Langley 2011	8	0/182 (0,0)	3/91 (3,3)		
Uczucie pieczenia skóry	Fleming 2010	8	0/160 (0,0)	0/40 (0,0)	0,10 (0,00; 2,07) p=0,14	nd
	Langley 2011	8	0/182 (0,0)	2/91 (2,2)		
Suchość skóry	Fleming 2010	8	3/160 (1,9)	1/40 (2,5)	0,94 (0,15; 5,89) p=0,95	nd
	Langley 2011	8	1/182 (0,5)	0/91 (0,0)		
Uczucie pieczenia w trakcie aplikacji	Langley 2011	8	0/182 (0,0)	2/91 (2,2)	0,10 (0,00; 2,07) p=0,14	nd
Ból w miejscu aplikacji	Fleming 2010	8	2/160 (1,3)	0/40 (0,0)	0,68 (0,11; 4,18) p=0,68	nd
	Menter 2013	8	2/482 (0,4)	1/95 (1,1)		
Podrażnienie skóry	Langley 2011	8	6/182 (3,3)	1/91 (1,1)	3,00 (0,37; 24,55) p=0,31	nd
	Menter 2013	8	0/482 (0,0)	0/95 (0,0)		
Przeczos	Langley 2011	8	0/182 (0,0)	0/91 (0,0)	nd	nd
Egzema	Fleming 2010	8	0/160 (0,0)	1/40 (2,5)	0,08 (0,00; 2,05) p=0,13	nd
Pokrzywka	Langley 2011	8	0/182 (0,0)	1/91 (1,1)	0,17 (0,01; 4,07) p=0,27	nd
Zawroty głowy	Menter 2013	8	2/482 (0,4)	0/95 (0,0)	0,99 (0,05; 20,54) p=1,00	nd
Kontaktowe zapalenie	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	0/95 (0,0)	0,60 (0,02; 14,53) p=0,75	nd

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

skóry						
Wysypka plamista	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	1/95 (1,1)	0,20 (0,01; 3,12) p=0,25	nd
Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych	Langley 2011	8	3/182 (1,6)	4/91 (4,4)	0,37 (0,09; 1,63) p=0,19	nd

- zdarzenie niepożądane, którego wystąpienie najprawdopodobniej związane jest z lekiem; ^ - różne zdarzenia niepożądane występujące w tym samym czasie i u tego samego pacjenta były liczone jednokrotnie

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

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w łuszczycy skóry gładkiej w porównaniu do BMD

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
			CAL/BMD	BMD		
Zdarzenia niepożądane łącznie [^]	Fleming 2010 [^]	8	16/160 (10,0)	8/83 (9,0)	1,04 (0,46; 2,32) p=0,93 [^]	nd
	Menter 2013 [#]	8	24/482 (5,0)	15/479 (3,1)	1,59 (0,84; 2,99) [#] p=0,15	nd
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	7/479 (1,5)	0,20 (0,01; 3,12) p=0,25	nd
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno ZN	Fleming 2010	8	68/160 (42,5)	40/83 (48,2)	1,08 (0,74; 1,58) p=0,70	nd
	Menter 2013	8	125/482 (25,9)	96/479 (20,0)		
Świąd	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	2/83 (2,4)	1,20 (0,04; 31,98) p=0,92	nd
	Menter 2013	8	3/482 (0,6)	0/479 (0,0)		
Rumień	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	0/83 (0,0)	1,57 (0,06; 38,01) p = 0,78	nd
Zaostrzenie łuszczycy/ łuszczycyca	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	2/83 (2,4)	0,69 (0,14; 3,51) p=0,66	nd
	Menter 2013	8	1/482 (0,6)	0/479 (0,0)		
Suchość skóry	Fleming 2010	8	3/160 (1,9)	0/83 (0,0)	3,65 (0,19; 69,88) p = 0,39	nd
Łysienie plackowate	Fleming 2010	8	0/160 (0,0)	1/83 (1,2)	0,17 (0,01; 4,22) p = 0,28	nd
Uczucie pieczenia	Fleming 2010	8	2/160 (1,3)	0/83 (0,0)	2,61 (0,13; 53,72) p = 0,53	nd
Uczucie pieczenia skóry	Fleming 2010	8	0/160 (0,0)	0/83 (0,0)	nd	nd
Ból w miejscu aplikacji	Fleming 2010	8	2/160 (1,3)	1/83 (1,2)	1,45 (0,27; 7,69) p=0,66	nd
	Menter 2013	8	2/482 (0,4)	1/479 (0,2)		
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	0/83 (0,0)	1,57 (0,06; 38,01) p=0,78	nd
Infekcje	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	1/83 (1,2)	0,52 (0,03; 8,19) p = 0,64	nd

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Fleming 2010	8	12/160 (7,5)	7/83 (8,4)	0,89 (0,36; 2,17) p = 0,80	nd
Podrażnienie skóry	Menter 2013	8	0/482 (0,0)	1/479 (0,2)	0,33 (0,01; 8,11) p=0,50	nd
Egzema	Fleming 2010	8	0/160 (0,0)	0/83 (0,0)	nd	nd
Zawroty głowy	Menter 2013	8	2/482 (0,4)	0/479 (0,0)	4,97 (0,24; 103,23) p=0,30	nd
Kontaktowe zapalenie skóry	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	0/479 (0,0)	2,98 (0,12; 73,01) p=0,50	nd
Wysypka plamista	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	0/479 (0,0)	2,98 (0,12; 73,01) p=0,50	nd

- zdarzenie niepożądane, którego wystąpienie najprawdopodobniej związane jest z lekiem; ^ - różne zdarzenia niepożądane występujące w tym samym czasie i u tego samego pacjenta były liczone jednokrotnie

W porównaniu do analogów wit. D₃, stosowanie CAL/BMD wiąże się z częstszym występowaniem: infekcji i podrażnienia skóry (względem TAC), uczucia pieczenia (względem CAL) oraz suchości skóry (względem CAL i TAC). Pozostałe obserwowane ZD występowały w grupach CAL/BMD rzadziej niż w przypadku CAL lub TAC, w tym dla: ZN łącznie oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych (względem TAC) – istotnie statystycznie.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w łuszczycy skóry gładkiej w porównaniu do analogów Wit. D₃

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
			CAL/BMD	analog wit. D		
Pacjenci, u których wystąpiło ≥1 ZN	Fleming 2010	8	68/160 (42,5)	28/79 (35,4)	1,17 (0,90; 1,52) p=0,25	nd
	Menter 2013	8	125/482 (25,9)	22/96 (22,9)		
	Langley 2011	8	72/182 (39,6)	83/184 (45,1)	0,88 (0,69; 1,12)*** p=0,28	nd
Zdarzenia niepożądane łącznie	Fleming 2010 [^]	8	16/160 (10)	15/79 (9)	0,53 (0,27; 1,01) p=0,05	nd
	Menter 2013 [#]	8	24/482 (5,0)	5/96 (5,2) [#]	0,96 (0,37; 2,44) p=0,93	nd
	Langley 2011 [^]	8	18/182 (10,1)	35/184 (19)	0,52 (0,31; 0,88)*** p=0,02	11 (7; 53)
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Fleming 2010	8	12/160 (7,5)	8/79 (10,1)	0,74 (0,32; 1,74) p = 0,49	nd
	Langley 2011	8	16/182 (8,8)	32/184 (17,4)	0,51 (0,29; 0,89)*** p = 0,02	12 (7; 50)
Infekcje	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	1/79 (1,3)	0,49 (0,03; 7,79) p=0,62	nd
	Langley 2011	8	2/182 (1,1)	0/184 (0,0)	5,05 (0,24; 104,56)*** p=0,29	nd
Świąd	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	3/79 (3,8)	0,29 (0,06; 1,34) p=0,11	nd
	Menter 2013	8	3/482 (0,6)	1/96 (1,0)		
	Langley 2011	8	6/182 (3,3)	12/184 (6,5)	0,51 (0,19; 1,32)*** p=0,16	nd
Rumień	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	2/79 (2,5)	0,25 (0,02; 2,68) p=0,25	nd
	Langley 2011	8	1/182 (0,5)	3/184 (1,6)	0,34 (0,04; 3,21)*** p=0,34	nd
Zaostrzenie łuszczycy/ łuszczycyca	Fleming 2010	8	1/160 (0,6)	1/79 (1,3)	0,33 (0,05; 2,24) p=0,26	nd
	Menter 2013	8	1/482 (0,2)	1/96 (1,0)		

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Łysienie plackowate	<i>Fleming 2010</i>	8	0/160 (0,0)	0/79 (0,0)	nd	nd
Uczucie pieczenia	<i>Fleming 2010</i>	8	2/160 (1,3)	0/79 (0,0)	2,48 (0,12; 51,14) p=0,56	nd
	<i>Langley 2011</i>	8	0/182 (0,0)	2/184 (1,1)	0,20 (0,01; 4,18)*** p=0,30	nd
Uczucie pieczenia skóry	<i>Fleming 2010</i>	8	0/160 (0,0)	2/79 (2,5)	0,10 (0,00; 2,05) p=0,13	nd
	<i>Langley 2011</i>	8	0/182 (0,0)	1/184 (0,5)	0,34 (0,01; 8,22)*** p=0,50	nd
Suchość skóry	<i>Fleming 2010</i>	8	3/160 (1,9)	0/79 (0,0)	3,48 (0,18; 66,52) p=0,41	nd
	<i>Langley 2011</i>	8	1/182 (0,5)	0/184 (0,0)	3,03 (0,12; 73,96)*** p=0,5	nd
Uczucie pieczenia w trakcie aplikacji	<i>Langley 2011</i>	8	0/182 (0,0)	2/184 (1,1)	0,20 (0,01; 4,18)*** p=0,30	nd
Ból w miejscu aplikacji	<i>Fleming 2010</i>	8	2/160 (1,3)	2/79 (2,5)	0,61 (0,12; 3,09) p=0,55	nd
	<i>Menter 2013</i>	8	2/482 (0,4)	0/96 (0,0)		
Podrażnienie skóry	<i>Menter 2013</i>	8	0/482 (0,0)	1/96 (1,0)	0,07 (0,00; 1,63) p=0,08	nd
	<i>Langley 2011</i>	8	6/182 (3,3)	4/184 (2,2)	1,52 (0,44; 5,28)*** p=0,51	nd
Przeczos	<i>Langley 2011</i>	8	0/182 (0,0)	2/184 (1,1)	0,20 (0,01; 4,18)*** p=0,30	nd
Egzema	<i>Fleming 2010</i>	8	0/160 (0,0)	1/79 (1,3)	0,16 (0,01; 3,81) p=0,26	nd
Pokrzywka	<i>Langley 2011</i>	8	0/182 (0,0)	0/184 (0,0)	nd***	nd
Zawroty głowy	<i>Menter 2013</i>	8	2/482 (0,4)	0/96 (0,0)	1,00 (0,05; 20,75) p=1,00	nd
Kontaktowe zapalenie skóry	<i>Menter 2013</i>	8	1/482 (0,2)	1/96 (1,0)	0,20 (0,01; 3,16) p=0,25	nd
Wysypka plamista	<i>Menter 2013</i>	8	1/482 (0,2)	0/96 (0,0)	0,60 (0,02; 14,68) p=0,76	nd
Rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Langley 2011</i>	8	3/182 (1,6)	4/184 (2,2)	0,75 (0,17; 3,32)*** p=0,71	nd

***TAC w postaci maści.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeprowadzone w dniu 30.04.2014r. wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, FDA oraz EMEA wykazało brak komunikatów/ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa preparatu złożonego CAL/BMD.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej oparta o wyniki przeglądu systematycznego, do którego włączono 9 badań RCT, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego CAL/BMD w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz skóry gładkiej (3 badania) w porównaniu do terapii analogami wit. D₃ (kalcypotriol, takalcytol) oraz silnymi sterydami (betametazon) lub braku leczenia (placebo).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z żadnym z refundowanych komparatorów; nie podjęto jednak, w ramach analizy klinicznej, próby przeprowadzenia porównania

pośredniego. W związku z powyższym analiza kliniczna nie spełnia minimalnych wymagań dla analizy klinicznej, zgodnie z Rozporządzeniem ws minimalnych wymagań.

Wnioskodawca podjął natomiast próbę porównania pośredniego na potrzeby AE - wykonał dodatkowe wyszukanie badań pierwotnych w celu pośredniego porównania skuteczności klinicznej CAL/BMD z refundowanymi steroidami, jednak jedynie we wskazaniu: łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy jednocześnie podkreślić, że przegląd przeprowadzony na potrzeby porównania pośredniego nie spełnia kryteriów systematyczności. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników wyselekcjonowanych badań. Ponadto, w toku weryfikacji raportu AE wnioskodawcy stwierdzono heterogeniczność uwzględnionych w porównaniu badań. Różnica pomiędzy badanymi lekami w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza była nieistotna statystycznie, choć wynik wskazuje na tendencję do uzyskiwania lepszej skuteczności w terapii preparatem CAL/BMD w porównaniu z CLO (RR=1,757 (95%CI: 0,969; 3,186)).

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

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

W przypadku owłosionej skóry głowy, kliniczną odpowiedź na leczenie (brak zmian lub zmiany bardzo łagodne) w ocenie lekarza i pacjenta, istotnie częściej obserwowano w grupie pacjentów stosujących preparat złożony CAL/BMD w porównaniu zarówno do monoterapii BMD w 8 tyg. obserwacji, jak i CAL w 8 i 52 tyg. okresie obserwacji. Potwierdzenie lepszej skuteczności CAL/BMD wyraża się także w większej redukcji objawów łuszczycy (rumień, naciek, złuszczenie) wyrażonej w skali TSS.

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

W badaniach *Fleming 2010*, *Menter 2013* oraz *Langley 2011*, dotyczących leczenia skóry gładkiej, w 8 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano IS wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie CAL/BMD w porównaniu z monoterapią BMD oraz analogami wit. D₃ – CAL i TAC, zarówno w ocenie badacza, jak i pacjenta. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik PASI 75 po 8 tygodniach, również był IS wyższy w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu do BMD i CAL; w przypadku porównania z TAC, różnica wypadła na korzyść CAL/BMD, ale bez istotności statystycznej.

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

Zgodnie z CHPL produktu leczniczego Daivobet żel (na dzień 22.10.2013r.), w badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowano u 8% pacjentów leczonych produktem złożonym; z reguły były one łagodne i obejmowały głównie reakcje skórne. Działaniem niepożądanym występującym często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) był świąd; niebyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) – podrażnienie oczu, zaostrzenie łuszczycy, uczucie

pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa.

Wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wskazują, że w przypadku leczenia owłosionej skóry głowy preparatem złożonym CAL/BMD, w porównaniu do placebo, terapię CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza uczuciem pieczenia, była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych – istotnie statystycznie.

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

W porównaniu do grup leczonych analogami wit. D₃, u pacjentów stosujących CAL/BMD rzadziej obserwowano zdarzenia niepożądane, także w długim 52 tyg. okresie obserwacji. W przypadku ZN łącznie, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych, rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych różnice względem CAL qd, CAL bid, w krótkim i długim okresie były IS. Poza tym, uczucie pieczenia występowało IS rzadziej w porównaniu z CAL qd w 8 tyg. okresie obserwacji, a podrażnienie skóry – IS rzadziej niż CAL qd w 8 i 52 tyg. okresie obserwacji.

Dla wskazania łuszczycy skóry gładkiej, w wyniku zestawienia wyników z PLA terapię CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza uczuciem pieczenia, była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych – istotnie statystycznie.

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

W porównaniu do analogów wit. D₃, stosowanie CAL/BMD wiąże się z częstszym występowaniem: infekcji i podrażnienia skóry (względem TAC), uczucia pieczenia (względem CAL) oraz suchości skóry (względem CAL i TAC). Pozostałe obserwowane ZD występowały w grupach CAL/BMD rzadziej niż w przypadku CAL lub TAC, w tym dla: ZN łącznie oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych (względem TAC) – istotnie statystycznie.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę włączono dwie analizy ekonomiczne dotyczące efektywności kosztowej preparatu złożonego CAL/BMD w łuszczycy owłosionej skóry głowy: *Affleck 2011* oraz *Holm 2010*. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 21 marca 2014 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz CRD, a także w wyniku wyszukiwania niesystematycznego. Nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych ponad te przedstawione przez wnioskodawcę, które dotyczyłyby stosowania CAL/BMD w łuszczycy owłosionej skóry głowy. Odnaleziono natomiast publikację *Colombo 2012*, w której porównywano opłacalność stosowania preparatu złożonego CAL/BMD w postaci żelu oraz maści, w łuszczycy skóry gładkiej.

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych nie porównywano leczenia preparatem Daivobet żel z lekami refundowanymi w Polsce, tj. z klobetazolem i hydrokortyzonem. Na podstawie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych można sądzić, iż Daivobet żel względem analizowanych w odnalezionych analizach komparatorów, jest technologią efektywną kosztowo, bądź nawet dominującą, w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski		
Holm 2010 abstrakt konferencyjny Kraj: Norwegia	Oceniane schematy leczenia: - CAL/BMD (żel) - BMD (żel), - CAL (żel).	Cel: Ocena kosztów efektywności BET/CAL w postaci żelu w leczeniu łuszczycy skóry głowy w porównaniu z alternatywnymi terapiami dostępnymi w Norwegii	Kluczowe wyniki:		
			CAL/BMD	CAL	BMD
			koszt	1 497	2 340
					1 407

<p><u>Źródła finansowania:</u> LEO Pharma</p>		<p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: norweski system ochrony zdrowia/ korona norweska (NOK)</p> <p>Próg opłacalności: 400 000 NOK</p> <p>Horyzont czasowy: 16 tygodni.</p> <p>Koszty: koszt leków i opieki medycznej</p>	<table border="1"> <tr> <td>terapii</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>0,0111</td> <td>0,0091</td> <td>0,0106</td> </tr> <tr> <td>ICER</td> <td>-</td> <td>dominujący</td> <td>180 000</td> </tr> </table> <p>Wniosek autorów analizy: Kalcyporiol i betametazon w preparacie złożonym w postaci żelu stosowany w leczeniu łuszczycy skóry głowy jest kosztowo efektywny w porównaniu do monoterapii kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w warunkach norweskiego systemu ochrony zdrowia.</p>	terapii				QALY	0,0111	0,0091	0,0106	ICER	-	dominujący	180 000								
terapii																							
QALY	0,0111	0,0091	0,0106																				
ICER	-	dominujący	180 000																				
<p>Affleck 2011</p> <p>Kraj: Szkocja</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>Oceniane schematy leczenia:</p> <p>1: CAL/BMD → BMV bid → Capasal qd</p> <p>2: CAL/BMD → Calc bid → Capasal qd</p> <p>3: BMV bid → CAL+Polytar → CAL/BMD</p> <p>4: CAL qd → CAL bid → Capasal qd</p> <p>5: BMV bid → CAL qd → CAL+BDP</p> <p>6: BMD qd → CAL bid → Capasal qd</p> <p>7: CAL qd → CAL/BMD → BMV bid</p> <p>8: CAL+Polytar → BMV bid → CAL/BMD</p> <p>9: BMV bid → CAL qd → CAL bid</p> <p>10: CAL bid → CAL/BMD → BMV bid</p> <p>11: BMV bid → CAL+BMD → CAL/BMD</p> <p>12: BMV bid → CAL+Polytar → Capasal qd</p>	<p>Cel: ocena efektywności kosztowej miejscowej terapii łuszczycy owłosionej skóry głowy z użyciem CAL/BMD w porównaniu do standardowych metod leczenia w kolejnych liniach leczenia</p> <p>Wyniki : wyrażone w QALY, ICER</p> <p>Typ analizy: Analiza użyteczności kosztów (CUA)</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatnika publicznego/ GBP</p> <p>Próg opłacalności: bd</p> <p>Źródło danych o skuteczności: Papp 2003, Buckley 2008, Jemec 2008, Van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009, Luger 2008, Ortonne 2009, Bergstrom 2003, Van de Kerkhof 2004, Tyring 2010</p> <p>Źródła danych o użyteczności: Ortonne 2009, Kragballe 2009</p> <p>Uwzględnione koszty: koszty leków, wizyt ambulatoryjnych, wizyt u specjalisty</p> <p>Horyzont: 1 rok</p>	<p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="3">CAL/BMD w</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I linii</td> <td>II linii</td> <td>III linii</td> </tr> <tr> <td>koszt terapii*</td> <td>24 254 17</td> <td>25 267 27</td> <td>24 678 68</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>0,7845</td> <td>0,7844</td> <td>0,7843</td> </tr> <tr> <td>ICER</td> <td>dominujący</td> <td>dominujący</td> <td>dominujący</td> </tr> </table> <p>*koszt terapii w przeliczeniu na 100 pacjentów</p> <p>Wniosek autorów analizy: Stosowanie preparatu CAL/BMD niezależnie od linii leczenia skutkuje wzrostem wartości QALY oraz oszczędnościami w kosztach terapii w skali roku. Niższe koszty terapii wynikały z wyższej efektywności klinicznej CAL/BMD, która skutkowała redukcją kosztów opieki ambulatoryjnej oraz kosztów leczenia w przypadku niepowodzenia leczenia.</p>		CAL/BMD w				I linii	II linii	III linii	koszt terapii*	24 254 17	25 267 27	24 678 68	QALY	0,7845	0,7844	0,7843	ICER	dominujący	dominujący	dominujący
	CAL/BMD w																						
	I linii	II linii	III linii																				
koszt terapii*	24 254 17	25 267 27	24 678 68																				
QALY	0,7845	0,7844	0,7843																				
ICER	dominujący	dominujący	dominujący																				
<p>Colombo 2012</p> <p>Kraj: Włochy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>Oceniane schematy leczenia:</p> <p>1: CAL/BMD żel</p> <p>2: CAL/BMD maść</p>	<p>Cel: ocena efektywności kosztowej miejscowej terapii łagodnej do umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej z użyciem CAL/BMD w postaci żelu i maści</p> <p>Wyniki : koszt na pacjenta, odsetek leczonych innymi opcjami terapeutycznymi w kolejnych liniach leczenia</p> <p>Typ analizy: Analiza minimalizacji kosztów (CMA)</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatnika publicznego/ EUR</p> <p>Próg opłacalności: nd</p> <p>Źródło danych o skuteczności: Langley 2011</p> <p>Źródła danych o użyteczności: nd</p> <p>Uwzględnione koszty: koszty bezpośrednie z 2012 r. (leków miejscowych, systemowych, w tym biologicznych, wizyt u lekarza POZ i specjalisty)</p> <p>Horyzont: 1 rok</p>	<p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>żel</td> <td>maść</td> <td>różnica</td> </tr> <tr> <td>koszt terapii</td> <td>€406,63</td> <td>€499,90</td> <td>-18,6%</td> </tr> <tr> <td>% leczonych systemowo</td> <td>19%</td> <td>24%</td> <td>-5%</td> </tr> </table> <p>Wniosek autorów analizy: Przy podobnej skuteczności w badaniach klinicznych, ale lepszym stosowaniu się do zaleceń lekarskich w praktyce, preparat złożony CAL/BMD w żelu wiąże się z mniejszym zużyciem terapii systemowej w kolejnych liniach leczenia, co wiąże się z mniejszymi kosztami terapii. Postać żelu jest bardziej opłacalna w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej niż maść.</p>		żel	maść	różnica	koszt terapii	€406,63	€499,90	-18,6%	% leczonych systemowo	19%	24%	-5%								
	żel	maść	różnica																				
koszt terapii	€406,63	€499,90	-18,6%																				
% leczonych systemowo	19%	24%	-5%																				

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel

Ocena opłacalności terapii preparatem Daivobet żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej, w porównaniu ze steroidami refundowanymi w Polsce.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

CAL/BMD vs steroid (zestawienie wyników zdrowotnych dla CLO z cenami dla HYD)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

1 rok (cykl = 28 dni).

Dyskontowanie

Ze względu na roczny horyzont czasowy nie przeprowadzono dyskontowania.

Koszty

Koszty leków.

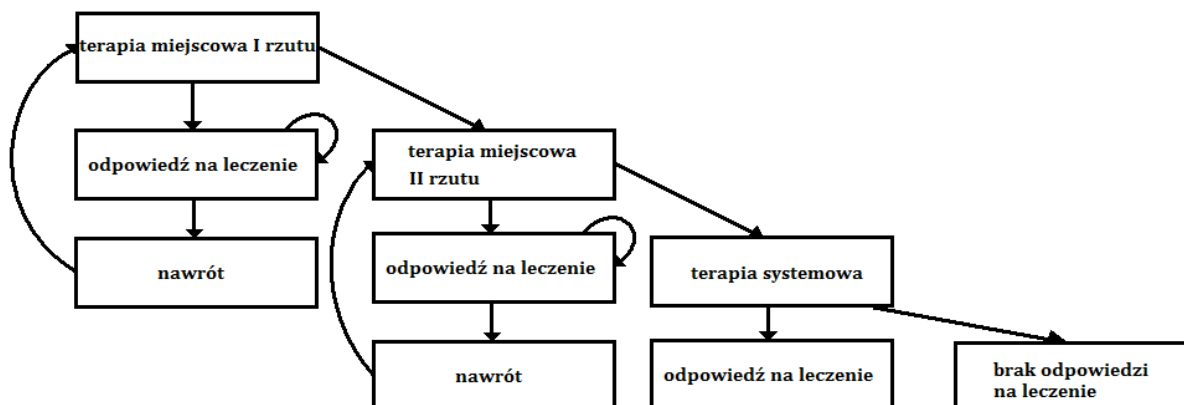
Koszty wizyt ambulatoryjnych w poradni dermatologicznej.

Model

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa uwzględniającym trzy stany zdrowia:

1. odpowiedź na leczenie,
2. brak odpowiedzi na leczenie
3. nawrót choroby.

Model został dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. Schemat modelu:



Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami było uwarunkowane skutecznością leczenia. Skuteczność leczenia steroidami oceniano jako odpowiedź w skali IGA (ang. *Investigator Global Assessment*), natomiast dla terapii systemowej wynik w kwestionariuszu PASI ≥ 75 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*).

Założenia do modelu wg wnioskodawcy:

- długość cyklu wynosi 4 tygodnie, przy czym w modelu założono występowanie 12 cykli leczenia,
- leczenie rozpoczyna się miejscowym leczeniem I rzutu przez 2 miesiące za pomocą CAL/BMD lub HYD,
- w przypadku braku odpowiedzi, po 2 miesiącach nastąpi zmiana leczenia na miejscowe leczenie II rzutu,
- leczenie II rzutu przez 2 miesiące za pomocą CLO (silniejszy steroid),
- przy początkowej skuteczności, założono możliwość wystąpienia stałego ryzyka nawrotu choroby,

- w przypadku nawrotu choroby będzie stosowany lek, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą odpowiedź,
- w przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego (I i II rzut) będzie zastosowane leczenie systemowe (III rzut),
- pacjenci na wejściu do modelu, przy każdym braku skutecznego leczenia oraz przy każdym nawrocie przechodzą ambulatoryjną poradę specjalistyczną u dermatologa,
- założono, że rodzaj wcześniejszej terapii nie wpływa na skuteczność kolejnej,
- założono, że jakość życia pacjentów zależała od wystąpienia odpowiedzi na leczenie, natomiast nie zależała od zastosowanej terapii,
- w modelu nie uwzględniono działań niepożądanych terapii,
- w modelu nie uwzględniono leczenia biologicznego.

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

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

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	Źródło	
RR dla CAL/BMD vs CLO (95% CI)			
Odpowiedź na leczenie w skali IGA po 4 tyg.	1,757 (0,969; 3,186) – nieistotnie statystycznie	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie publikacji: <i>Kragballe 2009, Reygagne 2005</i> (porównanie pośrednie przez CAL)	
Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa			
Odpowiedź na leczenie	CAL/BMD	0,55	<i>Kragballe 2009</i>
	Steroid (CLO oraz HYD)*	0,31	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie publikacji: <i>Kragballe 2009, Reygagne 2005</i>
	Leczenie systemowe	0,45	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie publikacji: <i>Caproni 2009, Flystrom 2008, Gollnick 1988, Gisondi 2008, Heydendael 2003, Mittal 2009, Szepietowski 2009.</i>
Nawrót choroby	CAL/BMD	0,27	<i>Kragballe 2009</i>
	Steroid (CLO oraz HYD)*	0,46	<i>Poulin 2010</i>
Użyteczność stanów zdrowia			
Użyteczność podstawowa (przed leczeniem lub po nawrocie choroby)	0,767	<i>Affleck 2011</i>	
Odpowiedź na leczenie	0,796		
Brak odpowiedzi na leczenie	0,778		
Koszty [zł]			
Koszt 4-tygodniowej terapii (perspektywa NFZ / wspólna)	[]	[]	[]
	HYD	6,57/22,19	Obwieszczenie MZ
	CLO	17,01/34,33	Obwieszczenie MZ

	Leczenie systemowe	199,30/210,56	Obwieszczenie MZ
Koszt ambulatoryjnej porady specjalistycznej (na miesiąc)		29,54	NFZ

* Wyniki zdrowotne dla CLO; ceny dla HYD

Analiza wrażliwości

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

Tabela 35. Wartości parametrów testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Zakres zmienności	Źródło
Skuteczność preparatu Daivobet	Górne i dolne granice 95%CI dla skuteczności	<i>Kragballe 2009</i>
Skuteczność steroidu		<i>Reygangne 2005</i>
Prawdopodobieństwo nawrotu po zastosowaniu preparatu Daivobet	+/- 10%	Założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo nawrotu po zastosowaniu klobetazolu i hydrokortyzonu	+/- 10% oraz z publikacji Klaber 1994	Założenie wnioskodawcy <i>Klaber 1994</i>
Zmiana leku	Klobetazol w I linii leczenia	Założenie wnioskodawcy
	Hydrokortyzon w II linii leczenia	
	Cyklosporyna lub metotreksat w terapii systemowej	
Cena preparatu Daivobet	+/- 5%	Założenie wnioskodawcy
Wartości użyteczności	na podstawie wartości z publ kacji	<i>Bottomley 2007, Shikar 2006</i>
Zużycie preparatu Daivobet	na podstawie wartości z publ kacji	min. <i>Mrowietz 2011</i> , maks. <i>Kerkhof 2009</i>
Zużycie steroidów	+/- 10%	Założenie wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Ograniczeniem analizy jest brak badań hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, które umożliwiłyby porównanie leku z klobetazolem lub preparatem Daivobet. Tym samym uznano, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu.
- Skuteczność klobetazolu w płynie została uzyskana poprzez wykonanie porównania pośredniego klobetazolu w formie szamponu z preparatem Daivobet żel przez kalcipotriol w płynie. Niepewność uzyskanego wyniku wiąże się nie tylko z brakiem dowodów bezpośrednich, ale również z różnicą podłoża preparatu klobetazolu. Autorzy przeglądu systematycznego dotyczącego nowych postaci klobetazolu wskazują na brak danych wskazujących na zależność skuteczności leczenia od podłoża.

Komentarz Agencji

Ad 1. Przy interpretacji wyników należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ należy mieć na uwadze, że oszacowania w analizie ekonomicznej wnioskodawcy oparte są o założenie, a nie rzeczywiste dowody naukowe. Utworzony sztucznie na potrzebę analizy komparator „steroid” cechuje się danymi kosztowymi dla produktu leczniczego hydrokortyzon, natomiast wynikami zdrowotnymi dla produktu leczniczego klobetazol.

Ad 2. W ramach porównania pośredniego Daivobetu z klobetazolem przez kalcipotriol korzystano z badania *Kragballe 2009* dla Daivobetu i badania *Reygangne 2005* dla klobetazolu (Ograniczenia tego porównania wymieniono w rozdziale 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy).

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK/NIE	Celem analizy ekonomicznej była ocena wyłącznie jednego ze wskazań. Wnioskodawca nie odnosi się do drugiego wskazania, czyli: miejscowego leczenia łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Ograniczona charakterystyka interwencji ocenianych. Nie przedstawiono danych z ChPL tj. zalecane dawkowanie, zarejestrowane wskazania i inne.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK/NIE	Charakterystyka populacji dotyczy wyłącznie populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Analizie podano jedynie populację pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono oceny leczenia miejscowego u pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej (umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy) o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	W ramach analizy wnioskodawca porównał wnioskowaną technologię z utworzonym sztucznie na potrzebę analizy komparatorem „steroid”, cechującym się danymi kosztowymi dla produktu leczniczego hydrokortyzon, natomiast wynikami zdrowotnymi dla produktu leczniczego klobetazol.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Należy jednak podkreślić, że w ramach porównania pośredniego wnioskodawcy dla Daivobetu z klobetazolem poprzez calcipotriol uzyskano nieistotny statystycznie wynik dla punktu końcowego, jakim jest odpowiedź na leczenie w skali IGA po 4 tygodniach.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania efektów zdrowotnych Daivobetu oraz komparatorów przyjętych w przedstawionej analizie ekonomicznej.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Brak uzasadnienia przyjęcia rocznego horyzontu czasowego. Należy zwrócić uwagę, iż w 12 miesiącu analizy 12% pacjentów w dalszym ciągu kontynuuje terapię z udziałem preparatu Daivobet.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Pominięto takie kategorie kosztów jak koszty terapii PUVA/PUVB, leczenia biologicznego oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Nie przedstawiono uzasadnienia, dlaczego pominięto ww. kategorie kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Inne uwagi w tekście poniżej.

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

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

Inne uwagi:

1. Oszacowania miesięcznego kosztu terapii przeprowadzono na podstawie zużycia preparatu (w gramach). Należałoby uwzględnić przede wszystkim zużycie butelek preparatu tj. również koszty zakupu niewykorzystanej dawki leku.
2. Średnie zużycie Daivobetu w badaniach klinicznych przeprowadzono na podstawie danych z badania *Kragballe 2009, Kerkhof 2009, Jemec 2009* z pominięciem innych badań włączonych do analizy klinicznej tj. *Buckley 2008, Luger 2008, Tyring 2010*. Nie uzasadniono takiego wyboru danych o zużyciu ocenianego preparatu.
3. Efekty zdrowotne oceniano na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego. Przede wszystkim nie została przedstawiona metodyka porównania pośredniego oraz ograniczenia takiej oceny wynikające np. z różnic metodyki badań oraz charakterystyki populacji ocenianych w badaniach. Należy podkreślić, iż przeprowadzony przez autorów analizy ekonomicznej przegląd przeprowadzony na potrzebę porównania pośredniego 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.
4. W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę nie przedstawiono sposobu oszacowania średniego zużycia steroidów klobetazolu oraz hydrokortyzonu. Przedstawiono jedynie publikację *Kragballe 2009* jako źródło danych o zużyciu kalcypotriolu. Brak uzasadnienia wyboru średniego zużycia na wzór kalcypotriolu, dla substancji czynnych klobetazol oraz hydrokortyzon ocenianych w innym badaniu.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono w Agencji walidację wewnętrzną modelu, poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami (w zakresie, w jakim jest to możliwe, w zależności od dostępności źródeł).

Oszacowanie wnioskodawcy współczynnik nawrotów dla CLO na podstawie publikacji Poulin 2010 i zawartych w niej danych dotyczących odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej, jako GSS (ang. *Global Severity Score*) ≤ 2 wydają się być nieuzasadnione, skoro w tej samej publikacji podano odsetek osób, które nie doświadczyły nawrotu choroby po 1 miesiącu stosowania leku. Współczynnik nawrotów wyliczony w ten sposób wynosi ok. 41%, natomiast współczynnik wyliczony przez wnioskodawcę ok. 46%. Należy jednak zaznaczyć, że zmiana współczynnika nawrotu na 41% nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Łuszczycza owłosionej skóry głowy

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie Daivobetu (kalcypotriol + betametazon) ze stosowaniem hydrokortyzonu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz brak możliwości porównania pośredniego, wnioskodawca uznał, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu. Wnioskodawca podkreśla, iż:

Hydrokortyzon określany jest jako steroid o słabym do średniego działania natomiast klobetazol należy do steroidów o silnym działaniu tym samym założenie o takiej samej skuteczności hydrokortyzonu jak klobetazolu wydaje się być założeniem konserwatywnym.

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

Tabela 37. Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna.

Parametr	Koszt leczenia [zł]	QALY	CUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)
Steroid	1 109,00	0,784	1 414,06	

Tabela 38. Wyniki analizy użyteczności kosztów: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.

Parametr	Koszt leczenia [zł]	QALY	CUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)

W perspektywie NFZ koszt stosowania CAL/BMD w miejsce steroidu jest

Łuszczycyca plackowata umiejscowiona na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy

W piśmie z dnia 31.03.2014, znak AOTM-OT-4350-7(4)/TS/2014 Agencja poinformowała Ministra Zdrowia o fakcie, że analiza ekonomiczna wnioskodawcy niespełnienia wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych. Jednym z powodów niespełnienia wymagań, był brak uwzględnienia w analizie ekonomicznej populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą umiejscowioną na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

Ponadto w piśmie Agencja zaznaczyła, że w przypadku nieuzupełnienia przez wnioskodawcę wymienionych niezgodności analizy ekonomicznej, niemożliwe będzie odniesienie się do opłacalności ocenianego produktu

lecniczego we wskazaniu „miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy”.

Wnioskodawca został poinformowany przez Ministra Zdrowia o niespełnieniu przedłożonej analizy wymagań minimalnych, do czego odniósł się w piśmie z dnia 16.04.2014. W piśmie wnioskodawca informuje:

Analiza ekonomiczna dt. wskazania łuszczycy plackowata (określenie stosowane wymiennie z łuszczycą zwykłą) o przebiegu łagodnym do umiarkowanego dla połączenia betametazonu z calcypotriolem (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 łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Argument wnioskodawcy, że analiza ekonomiczna odnosi się do wskazania medycznego „nie pokrytego” ocenianą przez AOTM analizą jest niezasadny, ponieważ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14 z dnia 26 marca 2012 r. odnosi się do innego produktu leczniczego, a mianowicie Daivobetu w formie maści.

Wnioskodawca dla ocenianego wskazania powinien przedstawić analizę ekonomiczną dla właściwego produktu leczniczego Daivobetu w postaci żelu.

W związku z tym Agencja nie jest w stanie ustalić:

- opłacalności ocenianego produktu leczniczego,
- oszacowania ceny progowej zbytu netto,
- w rekomendacji Prezesa Agencji maksymalnego poziomu ceny ustalonego zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji,

we wskazaniu „miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy”.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

Ponadto wnioskodawca oszacował również progową CZN dla progę opłacalności wynoszącego 111 381 zł/QALY. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy progowej, ceny zbytu netto (zł)

Perspektywa	CAL/BMD 30 g		CAL/BMD 60 g	
	CZN, przy której różnica między CUR = 0	Cena progowa	CZN, przy której różnica między CUR = 0	Cena progowa



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie podstawowej wnioskodawca założył, że skuteczność hydrokortyzonu odpowiada skuteczności klobetazolu (patrz rozdz. 4.5.1). Wyniki wspomnianej analizy, były oparte o założenie, a nie rzeczywiste dowody naukowe. Oszacowaniu w oparciu o rzeczywiste dowody naukowe zostało przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości, gdzie klobetazol stosowano zarówno w I, jak i II linii leczenia. Jednocześnie wyniki dla takiego porównania nie muszą odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej.

Klobetazol w rzeczywistej praktyce klinicznej nie będzie stosowany równocześnie w I, jak i II linii leczenia. Ponadto w rzeczywistej praktyce klinicznej w I linii leczenia możliwe jest stosowanie tańszego komparatora, a mianowicie hydrokortyzonu, jednak jak już wcześniej wspomniano brak jest dowodów naukowych dla porównania Daivobetu z hydrokortyzonem.

Tabela 40. Klobetazol w I i II linii leczenia, perspektywa wspólna.

Parametr	Koszt leczenia [zł]	QALY	CUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	



Tabela 41. Klobetazol w I i II linii leczenia, perspektywa wspólna, perspektywa NFZ.

Parametr	Koszt leczenia [zł]	QALY	CUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Ponadto wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oszacował wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR), przy zmianie takich parametrów jak:

- prawdopodobieństwo nawrotu choroby,
- zmiana leku w terapii systemowej,

- zmiana zużycia preparatów.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, CAL/BMD vs steroid.

Zmieniony parametr		Wariant	
		[REDACTED]	[REDACTED]
		ICUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podkreślone wartości - zmieniające wnioskowanie w stosunku do analizy podstawowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa wspólna, CAL/BMD vs steroid.

Zmieniony parametr		Wariant	
		[REDACTED]	[REDACTED]
		ICUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podkreślone wartości - zmieniające wnioskowanie w stosunku do analizy podstawowej.

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach porównania pośredniego skuteczności CAL/BMD z CLO, poprzez wspólny komparator, jakim jest CAL, wnioskodawca uzyskał **nieistotnie statystycznie** RR = 1,757 (95% CI = 0,969 – 3,186) dla punktu końcowego, jakim jest odpowiedź na leczenie w skali IGA po 4 tygodniach.

W związku z tym Agencja uznała za zasadne przeprowadzenie porównania użyteczności kosztów dla CAL/BMD w stosunku do komparatora „steroid”, gdzie skuteczność tego drugiego wyliczono na podstawie górnej i dolnej granicy przedziału ufności z porównania pośredniego.

Wyniki dla dolnej granicy przedziału ufności (wyższa skuteczność steroidu, niż w analizie podstawowej).

Tabela 44. Wyniki analizy użyteczności kosztów: z wyższą skutecznością steroidu, niż w analizie podstawowej, perspektywa wspólna

Parametr	Koszt leczenia [zł]	QALY	CUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)

[Redacted text block]

Tabela 45. Wyniki analizy użyteczności kosztów: z wyższą skutecznością steroidu, niż w analizie podstawowej, perspektywa NFZ.

Parametr	Koszt leczenia [zł]	QALY	CUR (zł/QALY)	ICUR (zł/QALY)
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki dla górnej granicy przedziału ufności (niższa skuteczność steroidu, niż w analizie podstawowej).

[Redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskodawca nie objął analizą ekonomiczną populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Ze względu na brak analizy ekonomicznej, Agencja nie mogła odnieść się do opłacalności ocenianego produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu.

[Redacted]

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

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Populacja i wielkość sprzedaży

Do oszacowania populacji wnioskodawca wykorzystał dane NFZ o wartości refundacji z ostatniego roku sprzedaży, tj. od listopada 2012 do października 2013 dla produktów leczniczych z grup limitowych:

- 55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania: hydrokortyzon;
- 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania: klobetazol i flutikazon.

W analizie wnioskodawcy pominięto substancję czynną deksametazon w areozolu (grupa limitowa 55.0) ze względu na brak wskazania w leczeniu łuszczycy w charakterystykach produktów leczniczych dla preparatów deksametazonu znajdujących się na liście refundacyjnej.

Do oszacowania rocznego zużycia dodano zużycie nierefundowanych preparatów wnioskodawcy zawierających kalcypotriol/betametazon na podstawie danych IMS z 3 ostatnich miesięcy roku 2013, tj. z okresu październik 2013 - grudzień 2013. Wynikało to z założenia, że wszyscy pacjenci stosujący obecnie nierefundowane preparaty złożone z kalcypotriolem i betametazonem po rozpoczęciu refundacji preparatu Daivobet żel rozpoczną leczenie tym preparatem, ze względu na mniejszą odpłatność.

Następnie wnioskodawca oszacował wielkość populacji poprzez podzielenie oszacowanej liczby sprzedanych gramów produktów przez średnie roczne zużycie gramów na pacjenta. Zgodnie z danymi z Danii (Danish Medicines Agency, Registry of Medicinal Products Statistics) średnie roczne zużycie preparatu Daivobet żel wyniosło w 2012 roku 106 g/pacjenta.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Pacjenta

Horyzont czasowy

2-letni (od połowy 2014 roku)

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

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

Szacunkowa liczba sprzedanych gramów produktów leczniczych

Do oszacowania liczby refundowanych gramów preparatu Daivobet żel wnioskodawca wykorzystał własne dane sprzedażowe dla preparatów zawierających substancję czynną kalcypotriol/betametazon (Daivobet żel i maść oraz Xamiol) w innych krajach europejskich. Dla każdego państwa oszacowano wskaźnik średniej sprzedaży miesięcznej na milion mieszkańców. Na podstawie uzyskanego wskaźnika, po odniesieniu do wielkości populacji Polski, oszacowano hipotetyczną sprzedaż w Polsce. W analizie brano pod uwagę dostępne dane dla państw o zbliżonym PKB do Polski, tj. Słowacja, Łotwa, Litwa i Estonia.

Sprzedaż leków a także udział leków w refundacji szacowano w oparciu o liczbę gramów preparatów. Ze względu na obecność na liście refundacyjnej leków w płynie przyjęto, że 1 ml odpowiada 1g preparatu (1 ml płynu zawierał tę samą ilość substancji czynnej co 1 g preparatu w maści). Założono wymiennosc gramów preparatów, tj. przejęcie udziału w refundacji preparatu A przez preparat B powoduje zwiększenie sprzedaży (w gramach) preparatu B o wartość, o którą zmniejszyła się sprzedaż preparatu A.

Dynamika sprzedaży

Dla produktu leczniczego Daivobet wnioskodawca założył, że:

- *miesięczna sprzedaż w pierwszym miesiącu refundacji odpowiada średniej miesięcznej sprzedaży z 3 ostatnich miesięcy z okresu przed refundacją, tj. październik 2013-grudzień 2013;*
- *docelowa miesięczną sprzedaż w ostatnim miesiącu refundacji określona na podstawie danych o sprzedaży preparatów zlecniodawcy zawierających kalcypotriol/betametazon w innych państwach europejskich;*

dynamika wzrostu na podstawie prognozy marketingowej zlecniodawcy

- *założono, że wzrost refundacji będzie się odbywał kosztem refundacji preparatów z grupy limitowej 56.0, tj. steroidów o dużej sile działania oraz hydrokortyzonu w postaci umożliwiającej zastosowanie na owłosioną skórę głowy, tj. preparatu Laticort. Zmniejszenie refundacji wymienionych preparatów będzie się odbywało proporcjonalnie do ich udziału w refundacji.*

Analizę wykonano w trzech wariantach:

- podstawowym (dane dotyczące sprzedaży w krajach o zbliżonym do Polski PKB: Słowacja, Łotwa, Litwa i Estonia),
- minimalnym (dane dotyczące sprzedaży w krajach o zbliżonym do Polski PKB i poziomie refundacji: Czechy, Grecja, Słowacja, Łotwa, Litwa i Estonia),
- maksymalnym (dane dotyczące sprzedaży w krajach o bardzo zbliżonym do Polski poziomie refundacji (75-80%): Czechy, Grecja, Słowacja, Łotwa, Litwa i Estonia).

Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Zestawnie użytych kosztów w analizie przedstawia poniższa tabela:

Tabela 46. Koszt za 1g lub 1ml leku [zł]

Produkt leczniczy	Perspektywa	
	NFZ	Pacjent
Klobetazol, krem, maść, roztwór na skórę 25 g lub 25 ml ²	0,22	0,25
Klobetazol, roztwór na skórę, 50 ml (but.) ³	0,21	0,23
Klobetazol, roztwór na skórę, 50 ml ⁴	0,21	0,21
Flutykazon, maść, krem, 15 g ⁵	0,22	0,52
Hydrokortyzon w płynie, 15 g ⁶	0,09	0,09
Hydrokortyzon maść, 20 ml ⁷	0,09	0,21

Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczeniem analizy jest przyjęte uproszczenie wymiany preparatów. Założono wymiennosc gramów preparatów, tj. przejęcie udziału w refundacji preparatu A przez preparat B powoduje zwiększenie sprzedaży (w gramach) preparatu B o wartość, o którą zmniejszyła się sprzedaż preparatu A (w gramach). Takie założenie wynikało z braku DDD dla leków miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy a także z braku danych o średnim zużyciu tych leków przez pacjentów w Polsce. Przyjęto również założenie, że 1 ml preparatu w postaci płynu to równowartość 1g preparatu w postaci maści (1 ml płynu zawierał tę samą ilość substancji czynnej co 1 g preparatu w maści).

Dane dotyczące zużycia leków refundowanych pochodziły ze strony NFZ. Wszystkie refundowane leki stosowane miejscowo w łuszczycy mogą być również wykorzystywane w innych wskazaniach. Dane NFZ nie wyróżniają zużycia ze względu na wskazanie.

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych analizę wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o roczne zużycie leków w refundacji.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Szacując liczbę populacji na podstawie sprzedanej liczby gramów preparatów stosowanych we wskazaniu łuszczycy, nie uwzględniono innych leków nierefundowanych stosowanych w leczeniu łuszczycy (choćby calcipotriol i betametazon, które mogą być stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym za pomocą dwóch produktów leczniczych). Pacjenci obecnie stosujący te preparaty również mogą zacząć stosować refundowany Daivobet żel. W takim wypadku populacja pacjentów może być niedoszacowana.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności)	TAK	Brak uwag.

² Produkty lecznicze: Dermovate, krem, 0,5 mg/g, Dermovate, maść, 0,5 mg/g, Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml.

³ Produkt leczniczy: Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml.

⁴ Produkt leczniczy: Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml.

⁵ Produkty lecznicze: Cutivate, krem, 0,5 mg/g, Cutivate, maść, 0,05 mg/g.

⁶ Produkt leczniczy: Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g.

⁷ Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml.

⁸ Daivobet, żel, 30 g i 60 g.

i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca wspomniał, że dynamika wzrostu sprzedaży dla preparatu Daivobet będzie wynosiła [redacted]. Wnioskodawca zazacza, że wyniki te uzyskał na podstawie prognozy marketingowej, jednak w analizie nie przedstawiono, w jaki sposób prognoza ta została przeprowadzona.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie klinicznej przyjęto za komparatory kalcipotriol i betametazon, których nie uwzględniono w BIA. Z kolei w AE przyjęto za komparator „steroid” (koszt hydrokortyzonu, skuteczność klobetazolu). Ani w AKL, ani w AE nie uwzględniono porównania z flutykazonem.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu nie był refundowany.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/NIE	Zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Daivobet, zalecany okres leczenia wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy, • 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie produktem leczniczym Daivobet żel. W ramach wskazania miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, zakładając, że większość pacjentów leczona będzie przez 4 tygodnie (<30 dni), należałoby zastosować się do art.14 ust. 1 pkt 3, a mianowicie 50 % odpłatności dla wnioskowanego leku.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie analizowano możliwości przekroczenia całkowitego budżetu na refundację w kolejnych latach oraz związanej z tym kwoty zwrotu do NFZ.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Liczba osób
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	420 000 ⁹ – 450 000 / [redacted]
Populacja docelowa wskazana we wniosku*	jw.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]

⁹ Wg wskaźników epidemiologicznych.

¹⁰ Wg danych o zużyciu w refundacji.

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku	bd
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (min; max)**	

*oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych.

** liczba osób oszacowana na podstawie projekcji danych sprzedażowych z okresów: styczeń-październik 2012, styczeń-grudzień 2012, styczeń-październik 2013

Zgodnie z oszacowaniami ekspertów liczba pacjentów we wskazaniu łuszczycy plackowata o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowiona na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy wynosi 500 tys. osób, natomiast we wskazaniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych wynosi 100 tys. osób.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet [mln zł]

Scenariusz „istniejący”				
Kategoria	NFZ		Pacjent	
Klobetazol, , krem, maść, roztwór na skórę	7,90		8,46	
Flutykazon, maść, krem	1,90		4,39	
Hydrokortyzon w płynie	0,14		0,34	
Hydrokortyzon maść	0,19		0,19	
Scenariusz „nowy”				
Kategoria	NFZ		Pacjent	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Klobetazol, , krem, maść, roztwór na skórę	6,69	6,33	7,16	6,78
Flutykazon, maść, krem	1,61	1,53	3,72	3,52
Hydrokortyzon w płynie	0,12	0,11	0,28	0,27
Hydrokortyzon maść	0,19	0,19	0,19	0,19
Koszty inkrementalne				
Kategoria	NFZ		Pacjent	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Klobetazol, , krem, maść, roztwór na skórę	-1,21	-1,56	-1,29	-1,67
Flutykazon, maść, krem	-0,29	-0,38	-0,67	-0,87
Hydrokortyzon w płynie	-0,02	-0,03	-0,51	-0,07
Hydrokortyzon maść	0	0	0	0

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych CAL/BMD w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie NFZ

koszty ponoszone w perspektywie NFZ będą w 1. roku i o ok. w 2 roku refundacji. Z perspektywy pacjenta koszty

Warianty skrajne analizy wpływu na budżet / Analiza wrażliwości

Analiza została przeprowadzona również dla wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości: wariant minimalny i maksymalny [mln zł]

Perspektywa	Rok 1		Rok 2	
	minimalny	maksymalny	minimalny	maksymalny

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych CAL/BMD w ramach wykazu leków refundowanych, koszty ponoszone w perspektywie NFZ będą [redacted] wariant minimalny i ok. [redacted] wariant maksymalnym w 1. roku refundacji. W 2. roku refundacji koszty będą [redacted] wariant minimalny i o ok. [redacted] wariant maksymalny.

[redacted] koszty ponoszone przez NFZ w 1. roku refundacji [redacted] w wariantcie minimalnym i ok. [redacted] w wariantcie maksymalnym. W 2. roku refundacji [redacted] będzie wynosił odpowiednio [redacted]

Z perspektywy pacjenta [redacted] w 1. roku w wariantcie minimalnym będzie wynosił ok. [redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym [redacted]. W 2. roku refundacji [redacted] będzie wynosił odpowiednio [redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzano obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

W analizie rozważono dwa scenariusze:

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

Populację docelową wskazaną we wniosku oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych wynosi między 420 tys., a 450 tys. [redacted]

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

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

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

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

[redacted] koszty ponoszone przez NFZ w 1. roku refundacji [redacted] w wariantach minimalnym i [redacted] w wariantach maksymalnym. W 2. roku refundacji [redacted] będzie wynosił odpowiednio [redacted]

Z perspektywy pacjenta [redacted] w 1. roku w wariantach minimalnym będzie wynosił [redacted], natomiast w wariantach maksymalnym [redacted]. W 2. roku refundacji [redacted] będzie wynosił odpowiednio [redacted]

6. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego), wynikającym z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji.

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

[redacted]

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

Tabela 52. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (rocznie)
Obniżenie o min. 25% limitu refundacyjnego w grupie litowej dla [redacted], w związku z objęciem refundacją generyków	[redacted]

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

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego w dniu 21 marca 2014r., w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych wyszukiwania rekomendacji klinicznych, dotyczących stosowania wnioskowanego leku we wskazaniach stanowiących przedmiot rozpatrywanego wniosku, odnaleziono 11 adekwatnych dokumentów, z których 2 dotyczyły bezpośrednio produktu leczniczego Daivobet w postaci żelu (*Dauden 2014* oraz *Prescrire 2011*), 1 - produktu leczniczego Daivobet w postaci maści (*Prescrire 2005*), pozostałe zaś odnosiły się do leczenia miejscowego łuszczycy.

Z wyjątkiem rekomendacji wydanych przez *Prescrire*, wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania produktu złożonego, zawierającego calcypotriol i dipropionian betametazonu, skojarzenia calcypotriolu i dipropionianu betametazonu lub skojarzenia analogu wit. D z glikokortykosteroidem, ze względu na wyższą skuteczność niż monoterapia jednym ze składników. Większość rekomenduje stosowanie tej opcji w I linii leczenia, poza NICE, który zaleca stosowanie w III linii leczenia łuszczycy skóry gładkiej (po niepowodzeniu leczenia skojarzonego silnym kortykosteroidem oraz witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 w I linii oraz witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 w monoterapii w II linii) w przypadku niemożności zastosowania silnego kortykosteroidu dwa razy dziennie lub smoły węglowej, lub gdy pojedyncza aplikacja wpłynie na poprawę compliance oraz w II linii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (po niepowodzeniu leczenia silnym kortykosteroidem).

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

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Dauden i wsp. (panel ekspertów), Europa, 2014	Daivobet żel w miejscowym leczeniu łuszczycy	Przegląd systematyczny literatury + panel ekspertów	Produkt złożony, zawierający calcypotriol i dipropionian betametazonu jest skuteczną terapią I linii leczenia łagodnej i umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy; może być stosowany zarówno w krótkim, jak i dłuższym okresie. Ze względu na aplikację raz dziennie, łatwość aplikacji (lekka, nie tłusta formuła, szybka aplikacja) oraz możliwość zastosowania na skórę gładką oraz owłosioną skórę głowy, pozwala uzyskać lepszy compliance. Produkt jest dobrze tolerowany.

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), Polska, 2012	Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów	Panel ekspertów	Pochodne wit. D3 w połączeniu z glikokortykosteroidem są rekomendowane zarówno w łuszczycy skóry gładkiej jak i owłosionej skóry głowy.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wlk. Brytania, 2012	Ocena i leczenie łuszczycy	Przegląd systematyczny literatury	Produkt złożony, zawierający calcypotriol i dipropionian betametazonu stosowany jeden raz dziennie przez 4 tyg jest rekomendowany: <ul style="list-style-type: none"> w III linii leczenia łuszczycy skóry gładkiej (po niepowodzeniu leczenia skojarzonego silnym kortykosteroidem oraz witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 w I linii oraz witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 w monoterapii w II linii) w przypadku niemożności zastosowania silnego kortykosteroidu dwa razy dziennie lub smoły węglowej, lub gdy pojedyncza aplikacja wpłynie na poprawę <i>compliance</i>; w II linii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (po niepowodzeniu leczenia silnym kortykosteroidem)
Paul i wsp. (panel ekspertów), Francja, 2012	Terapia miejscowa i fototerapia w łuszczycy	Przegląd systematyczny literatury + panel ekspertów	Kombinacja analogu witaminy D oraz steroidu (nie wskazuje się jednoznacznie, czy chodzi o produkt złożony) jest rekomendowana w I linii terapii zarówno w przypadku skóry gładkiej, jak i owłosionej skóry głowy, biorąc pod uwagę dane o efektywności klinicznej, stopień stosowania się do zaleceń lekarskich oraz koszty.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Niemcy, 2011a	Łuszczycza skóry głowy	Systematyczny przegląd literatury	Preparat złożony z calcypotriolu i betametazonu w żelu (Xamiol) jest rekomendowany do stosowania w łuszczycy owłosionej skóry głowy, do stosowania raz dziennie; wykazano w badaniach jego wyższą skuteczność w porównaniu do poszczególnych składników stosowanych w monoterapii.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Niemcy 2011b	Wytyczne leczenia łuszczycy zwyczajnej	Systematyczny przegląd literatury	Skojarzenie analogu witaminy D z miejscowymi kortykosteroidami jest, obok monoterapii analogami wit. D, wysoce rekomendowane jako terapia I linii w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia).
Prescrire 2011	Daivobet żel	Przegląd literatury	W leczeniu miejscowym objawów łuszczycy betametazon oraz calcypotriol są obecnie terapią z wyboru. Należy jednak być ostrożnym przy stosowaniu tych preparatów w skojarzeniu, ponieważ nie ma pewności, co do ich wyższej skuteczności, natomiast mogą wywołać dodatkowe działania niepożądane, niż będąc stosowane osobno.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Szkocja 2010	Rozpoznanie i leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych	Systematyczny przegląd literatury	Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z calcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej. Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D3 jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy.
American Academy of Dermatology (AAD), USA, 2009	Wytyczne leczenia łuszczycy I łuszczycowego zapalenia stawów – terapia miejscowa	Przegląd systematyczny literatury + panel ekspertów	Skojarzenie analogów wit. D3 z kortykosteroidami, w tym produkt złożony calcypotriolu i betametazonu w maści, jest rekomendowane w leczeniu łuszczycy, siła rekomendacji A.
Canadian Dermatology Association (CAD), Kanada 2009	Kanadyjskie wytyczne leczenia łuszczycy plackowatej	Systematyczny przegląd literatury	Terapia łączona, calcypotriol/betametazon wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdym z osobna, w pierwszoliniowym leczeniu łagodnej łuszczycy. Należy jednak pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych związanych z silnie działającym kortykosteroidem, zwłaszcza w przypadku stosowania na większy obszar skóry. Nie należy stosować preparatu calcypotriol/betametazon w okolicach twarzy, zgięć i genitaliów.
Prescrire 2005	Daivobet maść	Przegląd literatury	Dostępne badania kliniczne nie wskazują na znaczącą przewagę terapii skojarzonej calcypotriol/betametazon nad dipropionianem betametazonu w monoterapii. Nie wiadomo, czy terapia lekiem skojarzonym pozwala na ograniczenie ilości stosowania poszczególnych substancji, a tym samym zmniejszenia liczby działań niepożądanych.

			<p>Nieznany jest optymalny czas trwania takiego leczenia.</p> <p>W badaniach głównym działaniem niepożądanym był świąd.</p> <p>Daivobet w postaci maści pozwala ograniczyć aplikację leku do 1 razu na dzień, co może być korzystne dla pacjenta. Koszt tubki Daivobetu jest 1,5 razy większy niż suma kosztu za tubki kalcypotriolu i betametazonu.</p> <p>W praktyce, brak odpowiednich porównań między obiema substancjami sprawia, że nie jest możliwe ustalenie optymalnej dawki leków w preparacie złożonym.</p>
--	--	--	--

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W ramach niniejszej analizy, w dniu 30 kwietnia 2014 roku przeprowadzono przeszukiwanie stron internetowych agencji HTA i organów zajmujących się wydawaniem rekomendacji refundacyjnych, tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), PTAC (Nowa Zelandia), SBU (Szwecja), IQWiG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego leku.

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

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

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

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, 2010	Daivobet żel, op. 60g	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się refundację produktu leczniczego Daivobet żel, w zakresie zarejestrowanych wskazań (miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy), z 65% stopniem refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność żelu Daivobet w stosunku do jego profilu bezpieczeństwa jest istota. Zaleca się stosowanie produktu złożonego w przypadku niepowodzenia monoterapii.</p>
The Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2009	Xamiol żel	<p><u>Zalecenia:</u> Kalcypotriol i dipropionian betametazonu w postaci żelu (Xamiol) został zaakceptowany do użycia w ramach NHS Szkocja w leczeniu miejscowym łuszczycy skóry głowy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Preparat złożony zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu w porównaniu z kalcypotriolem i betametazonem w monoterapii wykazuje większą skuteczność.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, 2009	Xamiol żel, op. 60g	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się refundację produktu leczniczego Xamiol żel, w zakresie zarejestrowanych wskazań (miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy), z 65% stopniem refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> bd</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 55. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Daivobetu (kalcypotriol + betametazon) we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz leczenie miejscowe łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy- podsumowanie.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne						
Europa	Dauden 2014	+			dot. Daivobet żel w I linii leczenia łagodnej i umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy	
Polska	PTD 2012	+			dot. połączenia pochodnych wit. D3 z glikokortykosteroidem (w przypadku owłosionej skóry głowy – na podłożu żelowym) w leczeniu łagodnej i umiarkowanej łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy	
Wlk. Brytania	NICE 2012	+			dot. produktu złożonego, zawierającego kalcypotriol i dipropionian betametazonu w III linii leczenia łuszczycy skóry gładkiej i w II linii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy	
Francja	Paul 2012	+			dot. kombinacji analogu witaminy D oraz steroidu w I linii terapii łuszczycy skóry gładkiej oraz owłosionej skóry głowy	
Niemcy	DDG 2011a	+			dot. preparat złożony z kalcypotriolu i betametazonu w żelu (Xamiol) w łuszczycy owłosionej skóry głowy	
Niemcy	DDG 2011b	+			dot. skojarzenia analogu witaminy D z miejscowymi kortykosteroidami w I linii leczenia łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej	
Francja	Prescrire 2011			-	dot. Daivobetu w postaci żelu	
Szkocja	SIGN 2010	+			dot. produkt złożony z miejscowego kortykosteroidu o silnym działaniu i kalcypotriolu (w postaci maści) w leczeniu łuszczycy zwykłej dot. skojarzenia miejscowych kortykosteroidów o silnym działaniu z analogami wit. D3 w leczeniu łuszczycy skóry głowy	
USA	AAD 2009	+			dot. skojarzenia analogów wit. D3 z kortykosteroidami, w tym produktu złożonego kalcypotriolu i betametazonu w maści, w leczeniu łuszczycy	
Kanada	CAD 2009	+			dot. terapii łączonej kalcypotriol/betametazon w I linii leczenia łagodnej łuszczycy.	
Francja	Prescrire 2005			-	dot. Daivobetu w postaci maści	
Rekomendacje refundacyjne						
Francja	HAS 2010	+			refundacja na poziomie 65%	
Szkocja	SMC 2009	+			dot. leku Xamiol w łuszczycy skóry owłosionej głowy	
Francja	HAS 2009	+			dot. leku Xamiol w łuszczycy skóry owłosionej głowy	

11. Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska ekspertów oraz przedstawicieli organizacji pacjenckich, nadesłanych do AOTM, w sprawie finansowania produktu leczniczego Daivobet żel w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Cytaty z powyższych stanowisk zostały zapisane kursywą.

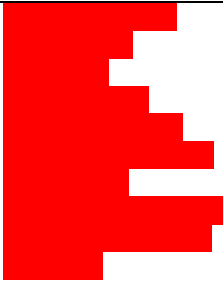
Tabela 57. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Daivobet żel w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. Objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Andrzej Kaszuba , Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu, dobrze tolerowana forma leku, innowacyjne połączenie dwóch preparatów leczniczych.</i>	<i>Brak argumentów.</i>	<i>Uważam za zasadne objęcie refundacją preparatu Daivobet, decyzja ta jest wyczekiwana przez lekarzy, jak i pacjentów.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - wysoka skuteczność terapeutyczna potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi (najbardziej skuteczna opcja miejscowego leczenia łuszczycy, uważana za „gold standard” tego postępowania) - korzystny profil bezpieczeństwa leczenia - umożliwienie dostępu większej polskiej populacji chorych na łuszczycę do nowoczesnej zewnętrznej terapii choroby, stosowanej szeroko od wielu już lat w licznych krajach europejskich i Stanach 	<i>Nie znajduję argumentów mogących wpływać na decyzję o nie finansowaniu (dofinansowywaniu) ww. technologii medycznej.</i>	<p><i>Osobiście uważam, że finansowanie leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy preparatem łączonym calcipotriol/betametazon jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko chorych, jak i lekarzy. Argumenty, które wspierają to stanowisko są następujące:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - najwyższa skuteczność terapeutyczna leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy - długotrwałe okresy remisji - znaczna poprawa jakości życia chorych podczas leczenia - wyjątkowo dobrze udokumentowany korzystny profil bezpieczeństwa preparatu w badaniach nawet i oceniających 52 tygodniową terapię

¹¹ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

¹² W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

w miejscowym leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy

	Zjednoczonych - leczenie zgodne z zaleceniami światowymi oraz zgodne z właśnie przygotowanymi rekomendacjami leczenia łuszczycy zwyczajnej przez grupę ekspercką Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego		- nowoczesne podejście terapeutyczne - ewentualne ograniczenie konieczności stosowania terapii systemowych.
	- Dyskutowany preparat ma lepszy profil bezpieczeństwa niż zazwyczaj stosowane leki glikokortykosteroidowe nie ustępując, a wręcz przewyższając je siłą działania. - Preparaty o dobrym profilu bezpieczeństwa (cignolina, dziegieć) są, w porównaniu z dyskutowanym preparatem, mało akceptowalne ze względów kosmetycznych co wpływa na pogorszenie jakości życia chorych. Obniżona jakość życia chorych na łuszczycę jest jednym z 3 wykładników (PASI, BSA, DLQI) łuszczycy o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, który może kwalifikować chorego do leczenia systemowego. Co więcej niezależnie od wartości PASI i BSA, kwalifikujących chorego do postaci łagodnej, DLQI może być niezależnym wskaźnikiem przesuwającym chorego do grupy chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Cięższe postaci łuszczycy przekładają np. na absencje w pracy oraz pojawianie się innych problemów zdrowotnych takich jak depresja czy alkoholizm. - Dobre właściwości kosmetyczne przekładają się na stosowanie się chorych do zaleceń i poprawiają efekty leczenia.	-	Łuszczycą jest problemem społecznym dotykającym dużej części społeczeństwa, znacząco wpływając al. na absencje w pracy i często wiążąc się z innymi problemami zdrowotnymi takimi jak depresja czy alkoholizm. Około 70-80% chorych to chorzy na postać łagodną łuszczycy, którzy leczeni są wyłącznie preparatami miejscowymi. Dyskutowany preparat jest produktem spełniającym wymogi leku bezpiecznego, skutecznego i uwzględniającego potrzeby chorego pracującego (nie brudzi, nie ma zapachu, może być aplikowany 1x dziennie) i w tym zakresie przewyższa wszystkie inne dostępne na rynku preparaty do stosowania miejscowego. <u>W mojej opinii lek powinien uzyskać dofinansowanie ze środków publicznych.</u>

Swoją opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Daivobet żel w ocenianych wskazaniach, przesłało 3 na 7 ankietowanych ekspertów. Wszystkie otrzymane stanowiska są pozytywne. Jako argumenty za finansowaniem ocenianej technologii wymieniano: wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii, rekomendowanej przez wytyczne kliniczne, dobre właściwości kosmetyczne i tolerancję przekładające się na wysoki compliance. Żaden z ekspertów nie przytoczył argumentów przeciw refundacji ocenianej technologii.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg /g, 30g, 5909990948376 oraz Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg /g, 60g, 5909990948383, we wskazaniach: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, wpłynął do AOTM dnia 10 marca 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20536-2/KB/2014, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Daivobet (calcipotriolum, bethamethasonum) 50 mcg + 0,5 mg)/g, żel, 30 i 60 g, we wskazaniach: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, był już wcześniej oceniany w AOTM i uzyskał pozytywne: Stanowiska RP oraz Rekomendację Prezesa.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Łuszczycyca jest rzadko spotykana u dzieci poniżej 5 roku życia. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16 a 22 oraz między 57 a 60 rokiem życia.

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

Leczenie łuszczycy zwykłej obejmuje trzy linie:

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zarejestrowane wskazania dla produktu leczniczego Daivobet żel obejmują: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym

do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy, z którymi zgodne są wskazania wnioskowane.

Daivobet żel należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie produktem leczniczym Daivobet żel.

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.

Alternatywne technologie medyczne

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

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

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki przeglądu systematycznego, do którego włączono 9 badań RCT, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego CAL/BMD w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz skóry gładkiej (3 badania), w porównaniu do terapii analogami wit. D₃ (kalcypotriol, takalcytol) oraz silnymi sterydami (betametazon) lub braku leczenia (placebo).

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

Wnioskodawca podjął natomiast próbę porównania pośredniego na potrzeby AE - wykonał dodatkowe wyszukanie badań pierwotnych w celu pośredniego porównania skuteczności klinicznej CAL/BMD z refundowanymi steroidami, jednak jedynie we wskazaniu: łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy jednocześnie podkreślić, że przegląd przeprowadzony na potrzebę porównania pośredniego nie spełnia kryteriów systematyczności. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności wyselekcjonowanych badań, jak również nie przeprowadzono systematycznego, oraz obiektywnego przeglądu wyników wyselekcjonowanych badań. Ponadto, w toku weryfikacji raportu AE wnioskodawcy stwierdzono heterogeniczność uwzględnionych w porównaniu badań. Uzyskana w wyniku porównania pośredniego różnica pomiędzy badanymi lekami w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza była nieistotna statystycznie, choć wynik wskazuje na tendencję do uzyskiwania lepszej skuteczności w terapii preparatem CAL/BMD w porównaniu z CLO (RR=1,757 (95%CI: 0,969; 3,186)).

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

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy, pochodzą z badań randomizowanych o niskiej, średniej i wysokiej wiarygodności (od 2 do 5 pkt. w skali Jadad). Efekt kliniczny

terapii oceniano poprzez ocenę nasilenia objawów łuszczycy w ocenie badacza (IGA /IAGI) i pacjenta (PGA/PAGI), a także na podstawie indeksu TSS oraz PASI 75, odpowiednio dla owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej.

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

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

W badaniach *Fleming 2010*, *Menter 2013* oraz *Langley 2011*, dotyczących leczenia skóry gładkiej, w 8 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano IS wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie CAL/BMD w porównaniu z monoterapią BMD oraz analogami wit. D₃ – CAL i TAC, zarówno w ocenie badacza, jak i pacjenta (IGA/IAGI – dla BMD: RR=1,39 (95% CI: 1,13; 1,71); dla CAL: RR=2,13 (95% CI: 1,42; 3,17); dla TAC: RR=2,22 (95% CI:1,56; 3,18); PGA/PAGI – dla TAC: RR=1,88 (95% CI: 1,33; 2,65)). Odsetek pacjentów uzyskujących wynik PASI 75 po 8 tygodniach, również był IS wyższy w grupie stosujących CAL/BMD w porównaniu do BMD i CAL (dla BMD: RR=1,18 (95% CI: 1,02; 1,38); dla CAL: RR=1,98 (95% CI: 1,44; 2,73)); w przypadku porównania z TAC, różnica wypadła na korzyść CAL/BMD, ale bez istotności statystycznej.

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

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z CHPL produktu leczniczego Daivobet żel (na dzień 22.10.2013r.), w badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowano u 8% pacjentów leczonych produktem złożonym; z reguły były one łagodne i obejmowały głównie reakcje skórne. Działaniem niepożądanym występującym często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) był świąd; niebyt często ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) – podrażnienie oczu, zaostrenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa.

Wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa wskazują, że w przypadku leczenia owłosionej skóry głowy preparatem złożonym CAL/BMD, w porównaniu do placebo, terapię CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza uczuciem pieczenia, była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych – istotnie statystycznie.

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

W porównaniu do grup leczonych analogami wit. D₃, u pacjentów stosujących CAL/BMD rzadziej obserwowano zdarzenia niepożądane, także w długim 52 tyg. okresie obserwacji. W przypadku ZN łącznie, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych, rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych różnice względem CAL qd, CAL bid, w krótkim i długim okresie były IS. Poza tym, uczucie pieczenia występowało IS rzadziej w porównaniu z CAL qd w 8 tyg. okresie obserwacji, a podrażnienie skóry – IS rzadziej niż CAL qd w 8 i 52 tyg. okresie obserwacji.

Dla wskazania łuszczycy skóry gładkiej, w wyniku zestawienia wyników z PLA terapię CAL/BMD można uznać za bezpieczną; częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych, poza uczuciem pieczenia, była niższa niż w grupie kontrolnej, w tym dla: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, podrażnienia skóry, świądu, reakcji w obrębie zmian chorobowych – istotnie statystycznie.

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

W porównaniu do analogów wit. D₃, stosowanie CAL/BMD wiąże się z częstszym występowaniem: infekcji i podrażnienia skóry (względem TAC), uczucia pieczenia (względem CAL) oraz suchości skóry (względem CAL i TAC). Pozostałe obserwowane ZD występowały w grupach CAL/BMD rzadziej niż w przypadku CAL lub TAC, w tym dla: ZN łącznie oraz reakcji w obrębie zmian chorobowych (względem TAC) – istotnie statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

Wnioskodawca nie objął analizą ekonomiczną populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Ze względu na brak analizy ekonomicznej, Agencja nie mogła odnieść się do opłacalności ocenianego produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu.

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

W analizie rozważono dwa scenariusze:

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

Populację docelową wskazaną we wniosku, oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych, wynosi między 420 tys. a 450 tys.

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

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

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

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

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

Z wyjątkiem rekomendacji wydanych przez *Prescrire*, wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania produktu złożonego, zawierającego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, skojarzenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu lub skojarzenia analogu wit. D z glikokortykosteroidem, ze względu na wyższą skuteczność niż monoterapia jednym ze składników. Większość rekomenduje stosowanie tej opcji w I linii leczenia, poza NICE, który zaleca stosowanie w III linii leczenia łuszczycy skóry gładkiej (po niepowodzeniu leczenia skojarzonego silnym kortykosteroidem oraz witaminą D₃ lub analogiem witaminy D₃ w I linii oraz witaminą D₃ lub analogiem witaminy D₃ w monoterapii w II linii) w przypadku niemożności zastosowania silnego kortykosteroidu dwa razy dziennie lub smoły węglowej, lub gdy pojedyncza aplikacja wpłynie na poprawę compliance oraz w II linii leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (po niepowodzeniu leczenia silnym kortykosteroidem).

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

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

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

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

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAD 2009	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.
Affleck 2011	Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytov J. Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland. Curr I Res Opin. 2011 Jan;27(1):269-84.
Bottomley 2007	Bottomley JM, Auland ME, Morais J, et I. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. Curr I Res Opin 2007; 23(8):1887-1901.
Bottomley 2011	Bottomley JM, Taylor RS, Rytov J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: A systematic review of direct and indirect evidence. Current Medical Research & Opinion Vol. 27, No. 1, 2011, 251–268.
Buckley 2008	Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: A phase II study. Dermatology 2008;217:107-13.
CADTH 2006	Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3 rd Edition]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
CDA 2009	Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Lipiec 2009. http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf [dostęp 14.03.2011].
Colombo 2012	Giorgio L Colombo, Sergio Di Matteo, Giacomo Bruno, Giampiero Girolomoni, Gino Antonio Vena, Calcipotriol and betamethasone dipropionate in the treatment of mild-to-moderate psoriasis: a cost-effectiveness analysis of the ointment versus gel formulation, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2012;4 261–268
Dauden 2014	E. Dauden, A. Bewley, J. Lambert, G. Girolomoni, F. Cambazard K. Reich, Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis, JEADV 2014, 28 (Suppl. 2), 22–32
DDG 2011a	Wozel G, Klein E, Mrowietz U, et al. Scalp psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9(1):70-74.
DDG 2011b	Lietlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF – Register Nr. 013/001. Klasse: S3. Alexander Nast, Wolf-Henning Boehncke, Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels, Sandra Philipp, Kristian Reich, Thomas Rosenbach, Adel Sammain, Martin Schlaeger, Michael Sebastian, Wolfram Sterry, Vo ker Streit, Matthias Augustin, Ricardo Erdmann, Joachim Klaus, Joachim Koza, Siegrid Müller, Hans-Dieter Orzechowski, Stefanie Rosumeck, Gerhard Schmid-Ott, Tobias Weberschock, Berthold Rzany, S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, JDDG; 2012 • 10 (Suppl. 2): S1–S95
Fleming 2010	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.
FMSD 2005	Finnish Medical Society Duodecim. Psoriasis. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005 May 25
HAS 2009	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Xamiol® 50 µg/0,5 mg/g gel, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/xamiol_ct_6219.pdf (dostęp 30.04.2014)
HAS 2010	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Daivobet® 50 µg/0,5 mg/g gel, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/daivobet_ct-8226.pdf (dostęp 30.04.2014)
Holm 2010	The cost-effectiveness of a new gel formulation of calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of scalp psoriasis in Norway. Value Health 2010; 13(7):A399.
Jemec 2008	A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, double-blind, controlled trial. J Am Acad Dermatol 2008; 59:455-63.
Klaber 2009	Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-Leftick A, et al. Comparative effects of calcipotriol solution (50 micrograms/ml) and betamethasone 17-valerate solution (1 mg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. Br J Dermatol. 1994 Nov;131(5):678-83.
Kragballe 2009	Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. Br J Dermatol 2009;161:159-66
Langley 2011	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.
Łuczowska 2005	Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. Przew Lek 2005;7:38-49.

Luger 2008	A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the longterm management of scalp psoriasis. <i>Dermatology</i> 2008;217:321-8.
Mason 2013	Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. <i>Br J Dermatol.</i> 2013 Sep;169(3):519-27. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013 Mar 28;3:CD005028
McCormack 2011	Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate A Review of its Use in the Treatment of Psoriasis Vulgaris of the Trunk, Limbs and Scalp, <i>Drugs</i> 2011; 71 (6): 709-730.
Menter 2013	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. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2013 Jan;12(1):92-8.
Mrowietz 2011	Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients. <i>J Dtsch Dermatol Ges.</i> 2011; 9(10):825-31.
Nedoszytko 2008	Nedoszytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2008; 25(1):20–33.
NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis, NICE clinical guideline 153, http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13938/61190/61190.pdf (dostęp 06.05.2014)
Nockowski 2012	Nockowski P. Łuszczycyca – charakterystyka choroby, możliwości leczenia. Dolnośląskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Łuszczycę, http://www.luszczycyca.wroclaw.pl/publikacje.html (dostęp 27.12.2012)
Ortonne 2009	Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis psoriasis treat-ed with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009;23:919-926.
Ortonne 2009a	JP Ortonne, S Chimenti, T Luger, L Puig, F Reid, RM Trueb, Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm, <i>JEADV</i> 2009, 23, 1435–1444
Paul 2012	C. Paul, A. Gallini, E. Archier, E. Castela, S. Devaux, S. Aractingi, F. Aubin, H. Bachelez, B. Cribier, P. Joly, D. Jullien, M. Le Maitre, L. Misery, M.A. Richard, J.P. Ortonne, Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists, <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2012, 26 (Suppl. 3), 1–10.
Poulin 2010	Poulin Y, Papp K, Bissonnette R, et al. Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2010 May;21(3):185-92.
PTD 2012	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna, łuszczycyca wieku dziecięcego. <i>Przegl Dermatol</i> 2012; 99:83-96.
Reygagne 2005	Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, de Waard-van der Spek FB, Acebes LO, Figueiredo A, Caputo R, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate shampoo 0.05% and calcipotriol solution 0.005%: a randomized comparison of efficacy and safety in sub-jects with scalp psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2005 Feb;16(1):31-6.
Samarasekera 2013	Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. <i>Br J Dermatol.</i> 2013 May;168(5):954-67.
Shikar 2006	Shikar R, Willian MK, Okun MM, et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2006 Sep 27;4:71.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121) [dostęp 14.03.2011].
SMC 2009	Scottish Medicine Consortium. Calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol®). SMC Advice No. 559/09; 2009, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_calcipotriol_and_betamethasone_dipropionate_Xamiol_FINAL_July_2009_for_website.pdf (dostęp 30.04.2014)
Szepietowski 2011	Szepietowski J, Kaszuba A, Chodorowska G, Adamski Z, Reich A: Miejsce preparatu złożonego kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w maści w leczeniu zewnętrznym łuszczycy: opinia ekspercka. <i>Dermatol Klin</i> 2011; 13: 119-125
Tyring 2008	Calcipotriene/betamethasone dipropionate gel compared to gel vehicle in treating scalp psoriasis in Hispanic/Latino and black/African American patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008;58(2 Suppl. 2): AB125
van de Kerkhof 2009	Van de Kerkhof P, Hoffmann V, Anstey A, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone in the treatment of scalp psoriasis compared to its active ingredients in the same vehicle. <i>Br J Dermatol</i> 2009;160:170-6
Zawirska 2010	Zawirska A, Kubisiak-Michalska A, Adamski Z. Zastosowanie propionianu klobetazolu w leczeniu łuszczycy głowy owłosionej – doświadczenia własne. <i>Przegl Dermatol</i> 2010;97:48-52.

14. Załączniki

- Zal. 1. Daivobet® żel (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza problemu decyzyjnego; [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014 r.;
- Zal. 2. Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza kliniczna. [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014 r.;
- Zal. 3. Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza ekonomiczna; [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014;
- Zal. 4. Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy łuszczycy plackowatej umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; [REDACTED], Health Quest, 2014;
- Zal. 5. Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy łuszczycy plackowatej umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Analiza racjonalizacyjna; [REDACTED], Health Quest, 2014.
- Zal. 6. Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu łuszczycy. Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-20536-3/KB/14; [REDACTED], Health Quest, Warszawa, 2014 r.,