



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Enstilar
(calcipotriolum + betamethasonum)
we wskazaniu:
leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.4.2017

Data ukończenia: 13 kwietnia 2017

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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMD	betametazon
BSA	Powierzchnia ciała zajęta łuszczycą (ang. <i>body surface area</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAL	kalcyptriol
CAL/BMD	kalcyptriol w skojarzeniu z betametazonem
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DLQI	kwestionariusz do oceny wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia u pacjentów z chorobami dermatologicznymi (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz do oceny jakości życia
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym typem leczenia (ang. <i>intended-to-treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
ŁZS	Łuszczycowe Zapalenie Stawów
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mPASI	zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. <i>modified Psoriasis Area and Severity Index</i>)
mPASI-50	redukcja wskaźnika mPASI o 50%
mPASI-75	redukcja wskaźnika mPASI o 75%
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PaGA	odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment</i>)
PGA/IGA	odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (ang. <i>Physician's/ Investigator's Global Assessment</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PQoL-12	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z łuszczycą (ang. <i>Psoriasis Quality of Life Questionnaire</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTTS	czas do uzyskania powodzenia leczenia (ang. <i>time to achieving treatment success</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.1. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	68
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	68
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	69
12.	Kluczowe informacje i wnioski	70
13.	Źródła.....	73
14.	Załączniki.....	75
Aneks 1.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.01.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2105.2016.1.KB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Enstilar, (calcipotriolum + betamethasonum), 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g, EAN: 5909991283599

Wnioskowane wskazanie:

- leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych
-

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
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

Wnioskodawca:

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.01.2017, znak PLR.4600.2105.2016.1.KB (data wpływu do AOTMiT 24.02.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Enstilar, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g, EAN: 5909991283599;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Pismem z dnia 13.02.2017, znak OT.4350.2.2017.AIS.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.03.2017 pismem z dnia 15.03.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, ██████████, Warszawa 2016;
- Analiza kliniczna dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, ██████████, Warszawa 2016;
- Analiza ekonomiczna dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, ██████████, Warszawa 2016;
- Analiza wpływu budżet dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, ██████████, Warszawa 2016;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, ██████████, Warszawa 2016;

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej. Nie załączono również informacji o konfliktach interesów każdego z autorów opracowania oraz informacji o wkładzie pracy (w przypadku analizy problemu decyzyjnego), co stanowi zalecenie Wytycznych HTA z 2016 roku.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia)	Wyniki dotyczące badania PSO-ABLE różnią się od zamieszczonych w raporcie badania, a przyczyna wystąpienia tych rozbieżności nie została wyjaśniona.	TAK	Wyjaśniono.
Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wszystkich właściwych komparatorów uwzględnionych w pozostałych częściach raportu. W szczególności, w analizie nie uwzględniono kosztów wynikających z zastosowania preparatów zawierających glikokortykosteroidy, w tym klobetazolu, będących jednymi	NIE	Wyjaśniono, że w ramach AE dokonano porównania z technologią, która najprawdopodobniej w największym stopniu zostanie zastąpiona po wprowadzeniu do refundacji wnioskowanego produktu. Ponadto wyjaśniono, że porównanie z klobetazolem opierałoby się wyłącznie na wynikach porównania

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	z najczęściej stosowanych w terapii łuszczycy.		pośredniego. Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 3.6 oraz 5 AWA.
	W analizie nie uwzględniono rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet żel, tj. nie uwzględniono ceny preparatu Daivobet żel uwzględniającej obowiązujący RSS.	NIE	Wyjaśniono, że informacja o obowiązującym RSS jest niejawna, dlatego oparto się na danych kosztowych z Obwieszczenia MZ. Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 5 i 6 AWA.
	W analizie nie uwzględniono wszystkich kosztów leczenia systemowego, w tym leczenia biologicznego, nie podając również przyczyn pominięcia tego kosztu.	TAK	Wyjaśniono.
Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).	Nie uzasadniono, dlaczego dane dotyczące nawrotów łuszczycy, będącego elementem istotnie wpływającym na wnioskowanie, przyjęto na podstawie publikacji Bottomley 2007.	?	Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 5 AWA.
Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).	Dokument elektroniczny dołączony do analizy ekonomicznej nie umożliwia weryfikacji obliczeń ceny progowej (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości) wnioskowanego produktu leczniczego.	?	W modelu przedstawiono wyłącznie wynik obliczeń ceny progowej, natomiast nie przedstawiono obliczeń. W szczególności cena progowa nie została wyznaczona w oparciu o zależność liniową między ceną, a wynikiem ICUR, jak wyjaśniono w uzupełnieniu. Mimo tego wyniki obliczeń na podstawie zależności liniowej znajdują się w dostarczonym modelu, co zaburza jego przejrzystość i wprowadza w błąd.
Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia)	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	?	Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 5 AWA.
	W analizie wrażliwości nie uwzględniono scenariusza, w którym technologia wnioskowana znajdzie się w tej samej grupie limitowej co komparator (przy poziomie odpłatności 30%).	NIE	Wyniki scenariusza, w którym technologia wnioskowana znajdzie się w tej samej grupie limitowej co komparator przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji (rozdział 5.3.4)
	Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi.		-
Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej nie zawiera określenia zakresów zmienności wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust.2 pkt.5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)	Przedstawione w modelu w programie MS Excel dane nie umożliwiają weryfikacji obliczeń ICUR dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości, ponadto część danych kosztowych przedstawiona została w koronach szwedzkich zamiast złotych polskich.	?	W ramach uzupełnienia przekazano modele dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości. Nie przedstawiono natomiast zbiorczego zestawienia wyników poszczególnych wariantów, które w przejrzysty sposób umożliwiłoby analizę wpływu poszczególnych parametrów na ICUR. Ponadto z wersji podstawowej modelu nie usunięto danych, które nie dotyczą warunków polskich.

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p>	<p>W analizie nie przedstawiono wystarczającego wyjaśnienia założeń dotyczących średniego zużycia produktu Enstilar i Daivobet żel. W analizie wpływu na budżet (AWB) przyjęto założenia dotyczące zużycia odmienne niż w analizie ekonomicznej i jednocześnie nie testowano wpływu przyjętych założeń na wyniki. Średnia wartość zużycia jest znacznie niższa niż to wynika z danych z badań klinicznych.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p>	<p>W analizie przedstawiono jedynie wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, jednak nie przedstawiono dowodów świadczących o wyższości zastosowania nośnika w postaci piany nad żelem z punktu widzenia mechanizmu działania i stopnia wchłaniania.</p>	TAK	Wyjaśniono.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enstilar, piana na skórę, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, 60 g, EAN: 5909991283599
Kod ATC	D05AX52
Substancja czynna	Kalcypotriol + betametazon
Wnioskowane wskazanie	leczenie łuszczycy zwyczajnej u dorosłych (ICD-10 L.40.0)
Dawkowanie	<p>Enstilar należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Maksymalna dawka dobową produktu Enstilar nie powinna być większa niż 15 g, czyli np. jedno opakowanie 60 g powinno wystarczyć na przynajmniej 4 dni stosowania.</p> <p>W wyniku jednego pełnego przyciśnięcia dozownika przez około 1 minutę jest dostarczane 15 g produktu. Dwusekundowa aplikacja dostarcza około 0,5g.</p> <p>W przypadku stosowania innych stosowanych miejscowo produktów zawierających kalcypotriol jednocześnie z produktem Enstilar, całkowita dawka kalcypotriolu z obu produktów nie powinna być większa niż 15 g na dobę.*</p> <p>Powierzchnia skóry leczonej nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.</p>
Droga podania	Do stosowania na skórę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt Enstilar w postaci piany łączy działania farmakologiczne dwóch substancji: kalcypotriolu – jednowodnego – syntetycznego analogu witaminy D3 i betametazonu dipropionainu – syntetycznego kortykosteroidu.</p> <p>Witamina D i jej analogi w łuszczycy działają przez hamowanie proliferacji i indukowanie różnicowania się keratynocytów. Zasadniczy antyproliferacyjny mechanizm działania witaminy D polega na indukowaniu hamowania transformującego czynnika wzrostu β i inhibitorów cyklicznych kinaz z następowym zahamowaniem wzrostu w fazie G1 cyklu komórkowego oraz regulację w dół dwóch czynników proliferacyjnych – odpowiedzi na wczesny wzrost 1 oraz polokinazy-2.</p> <p>Dodatkowo, witamina D wykazuje działanie immunomodulujące, hamując aktywację i różnicowanie komórek Th17/Th1 i indukując odpowiedź Th2/Threg.</p> <p>Kortykosteroidy hamują układ immunologiczny, zwłaszcza prozapalne cytokiny i chemokiny, a tym samym hamują aktywację komórek T. na poziomie komórkowym, kortykosteroidy działają poprzez wewnątrzkomórkowy receptor glikokortykoidowy i ich działanie przeciwzapalne jest wynikiem transkrypcji prozapalnych czynników transkrypcji, takich jak jądrowy czynnik κB, aktywator proteiny-1 i czynnik regulujący interferon-3.</p> <p>Stosowane w skojarzeniu kalcypotriol jednowodny i dipropionian betametazonu wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne niż każdy z tych składników osobno.</p>

Źródło: ChPL Enstilar

*Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji 15 g kalcypotriolu zawarte byłoby w 300 kg preparatu Enstilar, tj. 5 000 opakowaniach leku. Analitycy podejrzewają, że zapis ten powinien brzmieć następująco: „całkowita dawka kalcypotriolu z obu produktów nie powinna być większa na dobę niż dawka kalcypotriolu zawarta w 15 g”

3.1.1.1. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	01.07.2016 r., Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych

Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Zródło: ChPL Enstilar

Zgodnie z danymi z ChPL oprócz wnioskowanej prezentacji preparatu Enstilar dostępna jest także prezentacja o pojemności 2x60 g.

3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Enstilar nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W Agencji oceniano natomiast kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu i maści.

W przypadku leku Daivobet żel zarówno Rada jak i Prezes AOTMiT wskazali na potwierdzoną badaniami klinicznymi większą skuteczność terapii kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w porównaniu z komparatorami, zwłaszcza składnikami preparatu stosowanymi w monoterapii, przy jednoczesnym akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Ponadto preparat Daivobet żel został uznany za terapię efektywną kosztowo.

Pozytywna rekomendacja dla leku Daivobet w postaci maści została uzasadniona potwierdzoną badaniami klinicznymi skutecznością terapii łączonej kalcypotriolem i betametazonem (CAL/BMD), większą efektywnością i mniejszymi miejscowymi działaniami niepożądanymi niż monoterapia każdą substancją z osobna.

Tabela 4 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja Prezesa 130/2014 z dnia 26 maja 2014 r	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją Daivobet, żel, 30 g , EAN 5909990948376; Daivobet, żel, 60 g , EAN 5909990948383, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki zidentyfikowanych pierwotnych wielośrodkowych badań z randomizacją wskazują, że skuteczność wnioskowanej technologii jest wyższa w porównaniu z komparatorami, tj. składnikami ocenianego leku stosowanymi w monoterapii. Następuje redukcja zmian łuszczycowych i podwyższenie jakości życia pacjenta przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo, a zaproponowany instrument podziału ryzyka akceptowalny.
Opinia Rady Przejrzystości nr 147/2014 i 148/2014 z dnia 26 maja 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg/g, 30g, EAN 5909990948376, • Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), żel, 50 mcg+0,5 mg/g, 60g, EAN 5909990948383, we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. <u>Uzasadnienie:</u> Preparat złożony Daivobet (kalcypotriol + betametazon) jest lekiem przeciwłuszczycowym, stosowanym w coraz szerszym zakresie w I lub II linii leczenia we wskazaniach będących przedmiotem wniosku. Wskazania te są uwzględnione w charakterystyce produktu. Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania tej technologii są zgodnie podkreślane przez ekspertów. Na podstawie pierwotnych, wielośrodkowych badań klinicznych z randomizacją, w zdecydowanej większości o wysokiej lub średniej wartości w skali Jadad, można stwierdzić, że skuteczność wnioskowanej technologii jest podobna lub wyższa w porównaniu z komparatorami stosowanymi w monoterapii lub w terapii kompleksowej. Pozwala na redukcję zmian łuszczycowych, podwyższając jakość życia pacjentów, przy korzystnym przez nich odbiorze stosowanego preparatu także z kosmetycznego punktu widzenia. Działania niepożądane są porównywalne lub mniejsze w porównaniu z komparatorami stosowanymi w omawianych wskazaniach. Na podstawie analizy ekonomicznej wnioskowaną technologię można uznać za efektywną kosztowo, szczególnie przy proponowanym instrumencie podziału ryzyka. Technologia ta uzyskała także, w roku 2013, pozytywną opinię Rady Przejrzystości w odniesieniu do obecnie rozpatrywanych wskazań. Łączenie kalcypotriolu i betametazonu w maści było z kolei podstawą wydania w roku 2012 pozytywnej opinii przez Radę Konsultacyjną w kontekście stosowania rozpatrywanej technologii we wskazaniu „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39 i 40 z dnia 18 lutego 2013 r.	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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>grupy limitowej, w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: 30%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum) jest lekiem przeciwluszczycowym, 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>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 26 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p>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><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p> <p>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 (calcipotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem. W leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy wskazuje wręcz stosowanie pochodnych wit. D3 w połączeniu z glikokortykosteroidem na podłożu żelowym.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14 z dnia 26 marca 2012 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady potwierdzona badaniami klinicznymi skuteczność terapii łączonej calcipotriol/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>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Enstilar.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 23 lutego 2017 (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2017 r., poz. 17) obecnie refundowany jest inny preparat zawierający połączenie kalcypotriolu i betametazonu, tj. Daivobet żel. Wskazanie refundacyjne preparatu Daivobet żel to leczenie miejscowe 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. Wskazanie wnioskowane dla produktu leczniczego Enstilar jest mniej doprecyzowane i jednocześnie szersze niż w przypadku produktu Daivobet żel, ponieważ dopuszcza także możliwość leczenia ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej na skórze ciała, a także każdą postać łuszczycy zwyczajnej zlokalizowanej w fałdach skóry, na dłoniach i stopach, paznokciach i na twarzy. Jednocześnie przy opisie drogi podania leku Enstilar we wniosku refundacyjnym wnioskodawca doprecyzował, że lek ma być stosowany miejscowo, na skórę gładką i owłosioną skórę głowy. Ponadto wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania w ChPL leku Enstilar wymieniono, że powinno się unikać stosowania wnioskowanego produktu leczniczego pod opatrunkami okluzyjnymi (zalecanymi w przypadku łuszczycy dłoni i stóp), a także na skórze twarzy (ze względu na zawartość silnego GKS).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Enstilar, będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, a także z aktualnym poziomem odpłatności Daivobet żel. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

W aktualnym na dzień tworzenia niniejszej AWA Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” znajduje się obecnie preparat Daivobet żel w objętości 30 g i 60 g zawierający kalcypotriol i betametazon. Leki te należą do grupy limitowej 18.3 „Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”, a podstawę limitu w powyższej grupie stanowi Daivobet żel w objętości 60 g. Preparat Daivobet w postaci żelu zawiera takie samo stężenie substancji czynnych, tj. kalcypotriolu i betametazonu, jak preparat Enstilar w postaci piany.

Wnioskodawca wnosi o utworzenie dla leku Enstilar w postaci piany odrębnej grupy limitowej w oparciu o art. 15 ust. 3 pkt. 1, zgodnie z którym dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

W analizie klinicznej uwzględniono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność CAL/BDM w postaci piany z CAL/BDM w postaci żelu. Dla części punktów końcowych wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność leku Enstilar w stosunku do Daivobet żel (szansa uzyskania powodzenia leczenia w ocenie pacjenta po 12 tygodniach, szansa uzyskania wyniku kwestionariusza DLQI od 0 do 1 po 12 i po 4 tygodniach, szansa uzyskania 50- i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI oraz szansa uzyskania 70-procentowej redukcji świądu po 12 tygodniach leczenia). Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leku Enstilar w porównaniu do Daivobet żel w zakresie szansa uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza po 12 tygodniach, zmiany wyniku kwestionariuszy badających jakość życia (DLQI, EQ-5D Index, EQ VAS, PQoL-12), szansy wystąpienia istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza DLQI (tj. o co najmniej 5 punktów). Dla większości domen kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO także nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna

statystycznie również w kontekście oceny nasilenia zmian łuszczycowych po 12 tygodniach, a także w ocenie nasilenia świądu i ocenie bezsenności spowodowanej świądem. W opinii analityków Agencji wyniki analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie na zasadność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Enstilar. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 4 raportu. Z kolei wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od CAL/BDM w postaci żelu, ale efektywna kosztowo w stosunku do komparatora przy założeniu oddzielnej grupy limitowej dla preparatu Enstilar.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L40) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych.

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwyczajną (łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*),
- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*)

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

Wyróżnia się dwa rodzaje łuszczycy zwykłej: łuszczycę łagodną i łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Jako łuszczycę łagodną traktuje się wszystkie przypadki choroby, w których wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (PASI, ang. Psoriasis Area and Severity Index) wynosi ≤ 10 punktów, powierzchnia zajętego ciała (BSA, Body Surface Area) wynosi $\leq 10\%$ oraz wynik kwestionariusza oceny jakości życia DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) wynosi ≤ 10 punktów. Jeśli wskaźnik PASI oceniono powyżej 10 punktów lub BSA wynosi powyżej 10% i jednocześnie wynik kwestionariusza DLQI oceniono powyżej 10 punktów, wtedy rozpoznaje się u pacjentów łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej.

Etiologia i patogenez

Bezpośrednia przyczyna łuszczycy pozostaje nieznana. Istotą procesu chorobowego jest nadmierna proliferacja keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania. W obrębie skóry właściwej następuje nagromadzenie dużej liczby komórek zapalnych linii białokrwinkowej (limfocyty, monocyty, granulocyty), które aktywnie penetrują do naskórka. Obraz histopatologiczny wycinka ze zmian łuszczycowych jest charakterystyczny. Stwierdza się obecność parakeratocytów (zawierającej resztki jąder komórkowych), a w jej obrębie ogniskową akumulację granulocytów obojętnochłonnych, brak warstwy ziarnistej, pogrubienie warstwy kolczastej oraz zwiększoną liczbę podziałów w obrębie warstwy podstawnej naskórka.

Rozwój łuszczycy uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi, jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi. Choroba jest najprawdopodobniej poligenopatją, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, z niekompletną penetracją genu.

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, 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), czy dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyn powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych).

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, okolice nad stawami, okolica krzyżowa). W przypadku wątpliwości co do słuszności rozpoznania klinicznego wskazana jest biopsja skóry ze zmiany chorobowej i histopatologiczna weryfikacja rozpoznania.

Biorąc pod uwagę, że u części pacjentów z łuszczycą plackowatą w przebiegu choroby obserwuje się rozwój łuszczycowego zapalenia stawów – łuszczycy stawowej (ŁZS), a także dane świadczące o tym, że problemy stawowe są w tej grupie chorych nierzadko błędnie diagnozowane, zaleca się ocenę wszystkich pacjentów z łuszczycą zwykłą przynajmniej raz w roku pod kątem ewentualnego wystąpienia ŁZS.

Zgodnie z konsensusem europejskim w ocenie nasilenia procesu łuszczycowego obecnie zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami: PASI, BSA oraz DLQI. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI (np. osoby chore psychicznie), ocenę ciężkości łuszczycy można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA.

Wskaźnik PASI określa rozległość i nasilenie łuszczycowych zmian skórnych, uwzględnia nasilenie rumienia w obrębie wykwitów łuszczycowych, grubość wykwitów, nawarstwienie łuski oraz wielkość powierzchni w obrębie czterech głównych obszarów ciała (głowa, kończyny górne, tułów, kończyny dolne).

Wskaźnik BSA określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (0-100 %). Z kolei DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) ocenia wpływ dolegliwości skórnych na jakość życia chorego.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Łuszczycą zwykłą cechuje się obecnością na skórze brunatno-czerwonych grudek, stanowiących pierwotne wykwity w przebiegu choroby. Grudki stopniowo szerzą się obwodowo tworząc rumieniowo-żółtaczęce zmiany pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami łuszczycowymi. Wykwity większe od 1 cm określane są blaszkami. W typowym obrazie zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan, wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolice krzyżowej. Łuszczycą może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała. Ze względu na morfologię zmian skórnych wyróżnia się następujące podtypy łuszczycy zwykłej:

- łuszczycą wysiewną,
- łuszczycą monetowatą,
- łuszczycą geograficzną,
- łuszczycą obrączkowatą
- łuszczycą wysiękową.

Każdemu z głównych typów łuszczycy zmianom skórnym towarzyszyć mogą zmiany paznokciowe; sytuacja taka dotyczy ok. 1/3 pacjentów.

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. Zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszczycę sięga 50-80% wszystkich chorych na łuszczycę.

Łuszczycą 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 nieprzewidywalne.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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 Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość występowania łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 %.

Łuszczycą 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.

Aktualne postępowanie medyczne

Eksperti Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) zalecają różne schematy leczenia w zależności od lokalizacji zmian łuszczycowych. Pierwszą linię terapii łuszczycy łagodnej stanowi leczenie miejscowe. Do leków stosowanych w leczeniu miejscowym zalicza się:

- pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu),
- cygnolinę,
- monoterapię pochodnymi witaminy D3,
- leki keratolityczne (wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek)
- glikokortykosteroidy (GKS) miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania
- pochodne wit. A (0,1% tazaroten),
- dziegcie.

W przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego łuszczycy łagodnej oraz przy dużym nasileniu zmian łuszczycowych oprócz leczenia miejscowego zaleca się zastosowanie fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego (cyklosporynę A, metotreksat, acytretynę lub leczenie biologiczne, tj. infliksymab, etenercept, adalimumab lub ustekinumab).

Szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego omówiono w rozdziale 3.4.1

Tabela 7 Najczęściej stosowane metody leczenia miejscowego w łuszczycy plackowatej (na podstawie PTD 2012 i Szepietowski 2011)

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)
Dziegcie	<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 kancerogenne • 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 właściwości kosmetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko miejscowych działań niepożądanych (atrofia skóry) • Brak długotrwałego efektu leczniczego • Zjawisko tachyfilaksji
Retinoidy (tazaroten)	<ul style="list-style-type: none"> • Dobre właściwości kosmetyczne • Potwierdzona skuteczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana skuteczność terapii • Stosunkowo wysoki koszt terapii • Możliwość aplikacji leku na max 20% powierzchni skóry • Ryzyko podrażnień skóry
Pochodne witaminy D (kalcypotriol, takalcytol)	<ul style="list-style-type: none"> • Dobra skuteczność terapii • Dobra tolerancja leczenia • Dobre właściwości 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: kalcypotriol/ dipropionian betametazonu	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoka skuteczność terapii • Szybki początek działania • Dobra tolerancja leczenia • Dobre właściwości kosmetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosunkowo wysoki koszt terapii • Możliwość aplikacji leku na max. 30% powierzchni skóry • Lek nie jest zarejestrowany do stosowania poniżej 18. r.ż.
Inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus)	<ul style="list-style-type: none"> • Dobre właściwości kosmetyczne • Lek zarejestrowany do stosowania od 2. r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność udowodniona jedynie w niektórych odmianach łuszczycy plackowatej (łuszczycy twarzy, łuszczycy odwrócona) • Stosunkowo wysoki koszt terapii • Możliwość podrażnień na początku terapii

Źródła: Jabłońska 2005, PTD 2012, Łuczowska 2005, Langner 2003, Nedoszytko 2008, Feldman 2005, DDG 2011a, CDA 2009, Zawirska 2010, NICE 2012, Szepietowski 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na dużą liczebność populacji i wiele możliwych schematów leczenia analitycy uznali, że szacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy zwyczajna (ICD-10 L40) miałyby ograniczoną wiarygodność. Z tego względu w toku prac nie występowało o dane dotyczące wielkości populacji do NFZ.

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz u których będzie zastosowana przy założeniu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Oszacowania przedstawione przez ekspertów są rozbieżne. Dr n. med. Alina Jankowska-Konsur zwróciła uwagę na brak precyzyjnych danych odnośnie wielkości populacji osób chorych na łuszczycę w Polsce.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej według ekspertów klinicznych

Ekspert	Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją
Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Ok. 40 000-60 000 pacjentów rocznie (oszacowanie własne)</i>	
Dr n. med. Alina Jankowska-Konsur Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Brak precyzyjnych danych. W Polsce na łuszczycę choruje około 800 tys. osób. Enstilar nie powinien być stosowany na powierzchnię powyżej 30% powierzchni ciała. Zakładając, że część pacjentów będzie miała zmiany skórne przekraczające ww. powierzchnię, będzie stosowała ten sam lek w postaci żelu, inne leki, w tym ogólne lub nie będzie przyjmowała leczenia, liczebność populacji może sięgać 100 000.</i>	<i>Ok. 80 000-100 000</i>
Prof. Dr hab. Anna Wojas-Pelc Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Ok. 300 000.</i>	<i>100 000-150 000</i>
[REDACTED]	-	<i>Średni współczynnik rozpowszechnienia choroby w populacji polskiej wynosi około 1-3% zgodnie z danymi przedstawionymi w wytycznych „Leczenie łuszczycy zwyczajnej- rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego”.</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz>);

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 03.03.2017 r. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji postępowania klinicznego.

We wszystkich odnalezionych wytycznych w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej rekomenduje się stosowanie pochodnych witaminy D3 oraz glikokortykosteroidów w skojarzeniu lub w monoterapii. Siła zaleceń powyższych rekomendacji jest wysoka, oparta głównie o dowody z przeglądów systematycznych badań RCT lub badania RCT. Nie podano informacji o sile zaleceń dla rekomendacji PTD 2012 i 2014, NICE 2012 oraz zespołu europejskich ekspertów 2009. W wytycznych polskich PTD 2012 oraz amerykańskich AAD 2009 zaznaczono, że w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej terapia nie może opierać się na leczeniu miejscowym, a dodatkowo należy zastosować fototerapię lub leczenie ogólne. Dodatkowo zespół francuskich ekspertów w rekomendacji z 2012 roku zwraca uwagę, że zarówno stosowanie w monoterapii, jak i w skojarzeniu analogów wit. D z kortykosteroidem jest rekomendowane w przypadku łuszczycy obejmującej $\leq 10\%$ powierzchni ciała; a stosowanie na większych obszarach musi być ostrożne.

W leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry twarzy nie zaleca się stosowania silnych glikokortykosteroidów, do których należy betametazon (NICE 2012, PTD 2012, zespół francuskich ekspertów 2012, SIGN 2010).

W łuszczycy dłoni i stóp zgodnie z polskimi wytycznymi PDT 2012 rekomendowane jest stosowanie leczenia skojarzonego pochodnymi witaminy D3 i kalcypotriolu w okluzji.

W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy stosowanie skojarzonych preparatów kalcypotriolu i betametazonu rekomendują wytyczne polskie PTD 2012, niemieckie DDG 2011, szkockie SIGN 2010 oraz zespołu europejskich ekspertów 2009. W wytycznych polskich z 2012 roku rekomendowaną postacią tego typu leczenia skojarzonego jest forma żelu. Siła rekomendacji szkockich SIGN 2010 wskazuje, że zalecenie oparto o prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędów lub metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędów. Dla pozostałych wytycznych nie podano siły zaleceń.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odnaleziono informacji o rekomendowaniu preparatu skojarzonego kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu w postaci piany. Należy jednak zwrócić uwagę, że najnowsze z odnalezionych rekomendacji pochodzą z 2014 roku, podczas gdy preparat Enstilar został zarejestrowany w roku 2016.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2014 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej</p> <p>Terapia nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe powinno być skojarzone z fototerapią lub pacjenci powinni otrzymać leczenie ogólne.</p> <p>W razie niepowodzenia terapii miejscowej, drugą linię leczenia stanowi fototerapia P-UVA i UVB.</p> <p>Kolejną linię terapii stanowi leczenie ogólne. Do leków ogólnych stosowanych w terapii łuszczycy zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A • Metotreksat • Acytretyna • Leki biologiczne: infl ksymb, etenercept, adalimumab, ustekinumab <p><i>Siła dowodów: brak informacji</i></p>
<p>PTD 2012 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Łuszczycyca łagodna</p> <p><u>Łuszczycyca skóry gładkiej</u></p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (GKS), • cygnolina, • monoterapia pochodnymi wit. D3,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek, <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres, • pochodne wit. A (tazaroten), • dziegiecie <p><u>Łuszczyca skóry owłosionej głowy</u></p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy D3 w połączeniu z GKS na podłożu żelowym, • GKS 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 <p><u>Łuszczyca twarzy</u></p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus) • miejscowe krótkotrwałe stosowane GKS o małej i średniej sile działania <p>Terapia alternatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy A (tazaroten), • ewentualnie pochodne witaminy D3 (takalcytol, kalcypotriol) <p><u>Łuszczyca dłoni i stóp</u></p> <p>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi w okluzji • pochodne witaminy D3 z silnymi GKS w okluzji • dziegiecie w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowa PUVA-terapia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym • laser ekscymerowy w skojarzeniu z leczeniem miejscowym <p>Leczenie ogólne (przy dużym nasileniu i niepowodzeniu innych linii leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna <p><u>Łuszczyca paznokci</u></p> <p>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi • pochodne witaminy A • pochodne witaminy D3 w połączeniu z silnymi GKS <p>Leczenie ogólne (przy dużym nasileniu i niepowodzeniu innych linii leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki biologiczne, metotreksat, cyklosporyna A, acytretyna <p><i>Siła dowodów: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2012 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> podano informację, że przedstawiono informacje o potencjalnych konfliktach interesów w załączniku do wytycznych; załącznik jest niedostępny.</p>	<p style="text-align: center;">Łuszczyca skóry gładkiej</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia inicjująca – silny GKS oraz witamina D3 lub analog witaminy D3, aplikowane raz dziennie (oddzielnie, jeden rano, drugi wieczorem) przez 4 tyg.; • przy braku satysfakcjonujących efektów po max 8 tyg. leczenia – monoterapia witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 dwa razy dziennie; • jeżeli leczenie monoterapią wit. D3 lub analogiem wit. D3 nie przyniesie oczekiwanych rezultatów po 8-12 tyg. - silny kortykosteroid dwa razy dziennie przez 4 tyg. lub smoła węglowa jeden albo dwa razy dziennie; • jeżeli nie można zastosować silnego GKS 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 GKS zaleca się wyłącznie w szczególnych przypadkach, przez maksymalny okres do 4 tyg., jeżeli wszystkie powyższe opcje terapeutyczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów; • w opornej na leczenie łuszczyce skóry gładkiej tułowia lub kończyn można rozważyć ditranol.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p><u>Łuszczyca skóry twarzy, łokci i narządów płciowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W terapii inicjującej zaleca się łagodnie i umiarkowanie silnie GKS raz lub dwa razy dziennie przez maksimum 2 tygodnie. • Przy niepowodzeniu leczenia GKS lub konieczności długotrwałego leczenia zaleca się inhbitory kalcyneuryny dwa razy dziennie stosowane do 4 tygodni • Nie zaleca się stosowania silnych lub bardzo silnych GKS na okolice twarzy, łokci lub narządów płciowych <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <hr/> <p>Łuszczyca skóry owłosionej głowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia inicjująca – silny GKS raz dziennie przez 4 tyg.; • jeżeli leczenie silnym GKS przez 4 tyg. nie przyniesie oczekiwanych rezultatów zaleca się stosować silny kortykosteroid w innej postaci: szamponu lub pianki i/lub produkty zawierające kwas salicylowy w postaci emolientu albo oleju usuwające przylegający zrogowaciały naskórek przed aplikacją GKS; • przy braku satysfakcjonujących efektów po kolejnych 4 tyg. leczenia – produkt złożony zawierający calcypotriol i dipropionian betametazonu raz dziennie przez 4 tyg. lub witamina D/analogi witaminy D3 raz dziennie (wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą stosować GKS oraz w łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczycy); • przy braku satysfakcjonujących efektów po kolejnych 8 tyg. leczenia witaminą D3 lub jej analogiem – bardzo silne GKS dwa razy dziennie przez 2 tygodnie lub smoła węglowa raz/dwa razy dziennie. <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>								
<p>Zespół francuskich ekspertów 2012 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące miejscowego stosowania analogów wit. D w monoterapii i w skojarzeniu z kortykosteroidem:</u></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 a wskaźnik sukcesu leczenia wynosi 50% (siła rekomendacji - A); terapię należy stosować raz dziennie przez 4 tyg. (A); maksymalna miesięczna dawka nie powinna przekraczać $\leq 2 \times 60g$ tub leku (D); monoterapia analogami wit. D nie jest zalecana jako terapia inicjująca, z wyjątkiem obszarów twarzy i fałdów skórnych (D); • terapia podtrzymująca – skojarzenie analogów wit. D z kortykosteroidem należy stosować dwa razy w tygodniu na zmiany (A); • prawidłowe stosowanie analogów wit. D nie naraża pacjenta na hiperkalcemię przy aplikacji na $\leq 30\%$ powierzchni skóry (A). <p><i>Stopień zgodności ekspertów: 8,76/10</i></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia I linii (z wyłączeniem łuszczycy zlokalizowanej na twarzy oraz fałdach skórnych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczyca plackowata – na podstawie danych o skuteczności, <i>compliance</i> i kosztach, rekomendowana jest kombinacja analogu witaminy D oraz miejscowego kortykosteroidu (D); • łuszczyca owłosionej skóry głowy – na podstawie danych o skuteczności, <i>compliance</i> i kosztach, rekomendowana jest kombinacja analogu witaminy D oraz miejscowego kortykosteroidu lub miejscowy steroid w monoterapii (A) <p><i>Stopień zgodności ekspertów: 7,26/10</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>Rekomendacje oparte na stopniu zgodności 42 dermatologów, poparte dowodami z badań ocenionych według poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="520 1697 1445 1989"> <tbody> <tr> <td data-bbox="520 1697 568 1765">A</td> <td data-bbox="568 1697 1445 1765">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="520 1765 568 1854">B</td> <td data-bbox="568 1765 1445 1854">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) a bo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="520 1854 568 1921">C</td> <td data-bbox="568 1854 1445 1921">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="520 1921 568 1989">D</td> <td data-bbox="568 1921 1445 1989">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</td> </tr> </tbody> </table>	A	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)	B	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) a bo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1	C	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3	D	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów
A	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)								
B	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) a bo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1								
C	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3								
D	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów								
	Łuszczyca skóry gładkiej								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
<p>DDG 2011a, 2011b (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</p>	<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 jako terapia inicjująca w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej przy uwzględnieniu wyższego ryzyka działań niepożądanych.</p> <p><i>Siła rekomendacji: 1</i></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><i>Siła rekomendacji: 1</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="520 548 1447 741"> <tr> <td>A1</td> <td>Metaanalizy na podstawie co najmniej jednego badania typu A2</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>Podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Randomizowane badania kliniczne o niższej jakości niż A2 lub nierandomizowane badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Badania bez grupy kontrolnej</td> </tr> </table> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="520 781 1447 949"> <tr> <td>1</td> <td>Rekomendacja oparta o dowody poziomu A1 lub badania poziomu A2 o spójnych wynikach</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Rekomendacja oparta o dowody poziomu A2 lub badania poziomu B o spójnych wynikach</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Rekomendacja oparta o dowody poziomu B lub badania poziomu C o spójnych wynikach</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Niewieka liczba lub brak systematycznych dowodów empirycznych</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Łuszczycza skóry owłosionej głowy</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 aplkowane 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 miesięcy); • terapia skojarzona (preparat złożony z kalcypotriolu i betametazonu w żelu jest rekomendowany do stosowania raz dziennie). <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>	A1	Metaanalizy na podstawie co najmniej jednego badania typu A2	A2	Podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości	B	Randomizowane badania kliniczne o niższej jakości niż A2 lub nierandomizowane badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne	C	Badania bez grupy kontrolnej	1	Rekomendacja oparta o dowody poziomu A1 lub badania poziomu A2 o spójnych wynikach	2	Rekomendacja oparta o dowody poziomu A2 lub badania poziomu B o spójnych wynikach	3	Rekomendacja oparta o dowody poziomu B lub badania poziomu C o spójnych wynikach	4	Niewieka liczba lub brak systematycznych dowodów empirycznych
A1	Metaanalizy na podstawie co najmniej jednego badania typu A2																
A2	Podwójnie zaślepienie randomizowane badania kliniczne wysokiej jakości																
B	Randomizowane badania kliniczne o niższej jakości niż A2 lub nierandomizowane badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne																
C	Badania bez grupy kontrolnej																
1	Rekomendacja oparta o dowody poziomu A1 lub badania poziomu A2 o spójnych wynikach																
2	Rekomendacja oparta o dowody poziomu A2 lub badania poziomu B o spójnych wynikach																
3	Rekomendacja oparta o dowody poziomu B lub badania poziomu C o spójnych wynikach																
4	Niewieka liczba lub brak systematycznych dowodów empirycznych																
<p>SIGN 2010 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p style="text-align: center;">Łuszczycza skóry gładkiej</p> <p><u>Łuszczycza skóry gładkiej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej. <p><i>Poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji: A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Długoterminowe, regularne miejscowe leczenie silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami jest nierekomendowane, z uwagi na działania niepożądane. <p><i>Poziom dowodów: 1+, siła rekomendacji: D</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W długoterminowym leczeniu miejscowym rekomendowane jest stosowanie analogów wit. D3. <p><i>Poziom dowodów: 1++, siła rekomendacji: A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W sytuacji, gdy analogi wit. D3 są nieefektywne lub nietolerowane, rekomendowane jest stosowanie ditranolu, smoły węglowej lub tazarotenu w odpowiedniej grupie pacjentów. <p><i>Poziom dowodów: 1++, 1+, siła rekomendacji: B</i></p> <p><u>Łuszczycza paznokci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się w monoterapii lub skojarzeniu GKS, kwas salicylowy, kalcypotriol lub tazaroten <p><i>Poziom dowodów: 1-, siła rekomendacji brak informacji</i></p>																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p><u>Łuszczyca twarzy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie umiarkowanie silnych GKS przez krótki czas • Przy nieskuteczności GKS jako kolejną linię leczenia zaleca się analogi witaminy D lub maść z takrolimusem • Nie zaleca się stosowania drażniących preparatów, tj. ditralnol czy zewnętrznie stosowane retinoidy. <hr/> <p style="text-align: center;">Łuszczyca skóry owłosionej głowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D3 jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy. <p><i>Poziom dowodów: 1+, 1-, siła rekomendacji: B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, smołę węglową, oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych. <p><i>Poziom dowodów: brak informacji, siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie. <p><i>Poziom dowodów: brak informacji, siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="518 840 1444 1355"> <tr> <td>1++</td> <td>Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Opisy lub serie opisów przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p>Siła rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="518 1388 1444 1702"> <tr> <td>A</td> <td>Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Dane z poziomu 3 lub 4; lub Evidence level 3 or 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</td> </tr> </table>	1++	Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu	1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu	1-	Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego	2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.	2-	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego	3	Opisy lub serie opisów przypadków	4	Opinie ekspertów	A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników	B	Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+	C	Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++	D	Dane z poziomu 3 lub 4; lub Evidence level 3 or 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+
1++	Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu																								
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu																								
1-	Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu																								
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego																								
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.																								
2-	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego																								
3	Opisy lub serie opisów przypadków																								
4	Opinie ekspertów																								
A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników																								
B	Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+																								
C	Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++																								
D	Dane z poziomu 3 lub 4; lub Evidence level 3 or 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
<p data-bbox="268 1048 370 1099">AAD 2009 (USA)</p> <p data-bbox="156 1137 483 1234"><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</p>	<p data-bbox="518 264 1449 365">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, cyklosporynę, psoraleny, retinoidy, leki biologiczne) i fototerapię.</p>			
	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	A	I
	Silne kortykosteroidy		B	II
	Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg. zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu	A	I
	Kortykosteroidy o słabej sile działania	nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza	A	I
	<u>Analogi witaminy D</u>	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 krótko-kontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>) terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji	C	III
	Smoła węglowa (dziecie)	-	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
Siła rekomendacji:				
A	rekomendacja poparta spójnymi dowodami z dobrej jakości badań			
B	rekomendacja poparta niespójnymi dowodami lub dowodami z badań o ograniczonej jakości			
C	rekomendacja poparta wytycznymi, opiniami ekspertów lub opisami przypadków			
Poziom dowodu:				
I	dobrej jakości badania zorientowane na pacjenta			
II	badania o ograniczonej jakości zorientowane na pacjenta			
III	pozostałe dowody (wytyczne, opinie ekspertów, opisy przypadków)			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">CDA 2009 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono dokładne informacje o płatnej współpracy współautorów wytycznych z firmami farmaceutycznymi</p>	Łuszczyca skóry gładkiej
	<ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy mogą być zastosowane w I linii leczenia łagodnej łuszczycy plackowatej (A); • inną właściwą opcją w I linii jest calcipotriol lub połączenie calcipotriol/betametazon (A); • u wybranych pacjentów można zastosować tazaroten lub połączenie tazaroten/kortykosteroid (B); • emolienty kosmetyczne powinny być stosowane w połączeniu z powyższymi produktami leczniczymi dla zwiększenia efektów leczenia i odbudowy bariery ochronnej skóry (D);
	Łuszczyca skóry owłosionej głowy
	<p>W miejscowym leczeniu łagodnej i umiarkowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dipropionian betametazonu, propionian klobetazolu, walerianian betametazonu, i calcipotriol w postaci roztworów (A); • propionian klobetazolu w szamponie (A); • amcinonid w roztworze lub fluocinonid (A); • calcipotriol w roztworze (B)
<p style="text-align: center;">Zespół europejskich ekspertów 2009 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono informację, że spotkanie ekspertów zorganizowała firma farmaceutyczna, a dwoje z autorów publikacji współpracowało z firmą jako konsultanci i badacze w badaniach klinicznych</p>	Łuszczyca skóry owłosionej głowy
	<p>Łagodna łuszczyca 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 ciągłe z zastosowaniem formuł kortykosteroidów do krótkiego kontaktu; <p>Umiarkowana łuszczyca owłosionej skóry głowy:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 krótko-kontaktowych 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. Siła rekomendacji: brak informacji

Skróty: GKS – glikokortykosteroidy

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 4 ekspertów dotyczące stosowania produktu leczniczego Enstilar we wskazaniu „leczenie łuszczycy zwyczajnej u dorosłych”. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów prezentuje tabela poniżej.

Wszyscy eksperci, za wyjątkiem dr hab. n. med. Joanny Maj, wskazują preparaty skojarzone analogów CAL/BMD wśród technologii medycznych obecnie stosowanych w Polsce i jednocześnie rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego. Jako technologie, które prawdopodobnie zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię eksperci wskazują miejscowe glikokortykosteroidy oraz skojarzenie CAL/BMD w postaci żelu. Z kolei według dr n. med. Alicji Jankowskiej-Konsur preparat Enstilar nie zastąpi żadnej stosowanej dotychczas technologii, będzie natomiast stosowany zamiennie z innymi metodami leczniczymi stosowanymi w łuszczycy łagodnej.

Najtańszymi technologiami stosowanymi w Polsce są zdaniem ekspertów miejscowo stosowane GKS, cygnolina i dziegiec.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii				
Stosowanie ditanolu oraz innych produktów zawierających kortykosteroidy, fototerapia, cyklosporyna doustnie, metotreksat, leki biologiczne. Najczęściej stosowane są miejscowe kortykosteroidy.	Proponowana technologia zastąpi połączenie kalcyotropolu z betametazonem w żelu (preparat Daivobet).	Miejscowe preparaty kortykosteroidowe.	Leki biologiczne – są to najlepiej przebadane leki we wskazaniu łuszczycy plackowatej u dorosłych, skuteczność tych preparatów sięga 80-90%.	Rekomendowanymi sposobami terapii są połączenie kalcyotropolu z betametazonem oraz cygnolina w formie preparatów recepturowych.
Dr n. med. Alina Jankowska-Konsur Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii				
<ul style="list-style-type: none"> • Steroidy miejscowe w monoterapii lub steroid miejscowy z kwasem salicylowym • Cygnolina, spirytus 	Wnioskowany lek nie zastąpi żadnej stosowanej dotychczas technologii, będzie natomiast stosowany zamiennie z innymi metodami leczniczymi	Clobetazol 25 ml, Cygnolina – lek recepturowy (odpłatność ryczałtowa)	W postaci łagodnej łuszczycy najskuteczniejsze formy terapii to silne i bardzo silne (glikokortykosteroidy) (GKS) stosowane miejscowo (np. clobetazol) oraz cygnolina. Steroidy miejscowe stosowane	Leczenie zalecane: <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy D3 (kalcyotropol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu) • Cygnolina

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p>cygnolinowy (płyn robiony)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kalcypotriol + dipropionian betametazonu (żel) Preparaty keratolityczne (kwas salicylowy, mocznik) Retinoidy miejscowe (tazaroten) Inhibitory kalcyneuryny (Protopic, Elidel) Leki stosowane ogólne (cyklosporyna A, metotreksat, azytretyna, leki biologiczne) Fototerapia (PUVA, UVB) <p>Najczęściej stosowane są sterydy miejscowe i cygnolina.</p>	stosowanymi w łuszczycy łagodnej		przewlekłe mogą powodować miejscowe i ogólne skutki uboczne, charakterystyczne dla steroidów. Dodatkowo obserwuje się szybkie nawroty po odstawieniu leku. Z kolei cygnolina nie jest chętnie stosowana przez chorych, ponieważ brudzi (skórę, paznokcie, ubranie), może poparzyć zdrową skórę, a jej stosowanie wymaga czasu (nakładanie, zmywanie).	<ul style="list-style-type: none"> Leki keratolityczne (wskazane są 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 (powinny być stosowane przez krótki czas) Pochodne witaminy A (0,1% tazaroten) Dziegacie
<p>Prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>				
<p>Preparaty sterydowe w maściach, roztworach, szamponach.</p> <p>Refundowany preparat łączony betametazon 0,5 mg i kalcypotriol 50 µg w postaci żelu</p>	Prawdopodobnie rzadziej stosowane będą preparaty zawierające wyłącznie sterydy.	Leki recepturowe zawierające sterydy, dziegacie, rezorcynę, kwas salicylowy są tańsze dla chorego.	Łuszczycy skóry owłosionej głowy generalnie źle odpowiada na terapię. Za najskuteczniejszą uważane są połączenia sterydu i witaminy D.	Połączenie witaminy D i sterydu.
<p style="background-color: red; color: black; font-weight: bold;">[REDACTED]</p>				
<p><u>Łuszczycy skóry gładkiej</u></p> <p>Leczenie rekomendowane: pochodne wit. D3 (kalcypotriol) w połączeniu z GKS, cygnolina, monoterapia pochodnymi wit. D3, leki keratolityczne jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek.</p> <p>Leczenie alternatywne: GKS miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres, pochodne</p>	Ograniczeniu powinno ulec stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów i cygnoliny. Stosowanie leków złuszczających w mojej opinii powinno być na podobnym poziomie, ponieważ zawsze, niezależnie od rodzaju terapii, należy najpierw usunąć łuskę.	Najtańszą formą leczenia miejscowego (co nie oznacza, że dobrą i w pełni rekomendowaną) są preparaty robione zawierające składniki złuszczające (z mocznikiem, kwasem salicylowym) z następnym leczeniem redukcyjnym z wykorzystaniem cygnoliny.	Najbardziej skuteczną opcją leczenia jest preparat łączony kalcypotriol + betametazon (Daivobet.)	Zgodnie z rekomendacjami zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z maja 2012 zastosowanie ma połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu (Daivobet) w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej i skóry owłosionej głowy. Swoją rekomendację Towarzystwo uzasadnia wysoką skutecznością i dobrą tolerancją terapii udokumentowaną w licznych badaniach klinicznych.

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p><i>wit. A (tazaroten), dziecię.</i></p> <p><u>Łuszczyca owłosionej skóry głowy:</u></p> <p>Leczenie rekomendowane: pochodne wit. D3 w połączeniu z GKS na podłożu żelowym, GKS miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów i pianek.</p> <p>Leczenie alternatywne: Dziecięce w postaci szamponów, pochodne wit. D3 w monoterapii, spirytus cygnolinowy.</p> <p>Najczęściej stosuje się preparaty sterydowe w terapii miejscowej.</p>				

Skróty: GKS – glikokortykosteroid

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 17), obecnie w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- kalcyipotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę:
 - kalcyipotriol + betametazon,
- kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania:
 - hydrokortyzon,
- kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania:
 - klobetazol,
 - mometazon,
 - flutykazon,

Wszystkie powyższe substancje są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, przy czym jedynie preparaty CAL/BDM stosowane są wyłącznie w łuszczycy.

Preparat Daivobet żel wskazany jest w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.

Preparaty zawierające hydrokortyzon wskazane są w łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz łuszczycy zadawnionej. Mogą być stosowane u dorosłych, a także u dzieci pod warunkiem zachowania ostrożności i krótkotrwałej terapii.

Preparaty zawierające klobetazol wskazane są u dorosłych, ale mogą być stosowane także u dzieci (maść i krem od 12 r.ż., roztwór na skórę od 1 r.ż). Klobetazol w postaci maści i kremu wskazany jest w leczeniu łuszczycy za wyjątkiem zmian uogólnionych łuszczycy krostkowej. Z kolei postać roztworu wskazana jest w leczeniu miejscowych chorób zapalnych owłosionej skóry głowy, reagujących na leczenie steroidami, takich jak łuszczycyca.

Preparaty zawierające flutykazon są wskazane u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, m. in. w leczeniu łuszczycy (z wyłączeniem zmian uogólnionych w łuszczycy krostkowej).

Preparaty zawierające mometazon wskazane są w m.in. leczeniu łuszczycy skóry. Preparaty mometazonu są zalecane do stosowania u dorosłych, ale mogą być stosowane także u dzieci – postać kremu od 2 r.ż., a maść od 6 r.ż. Należy unikać stosowania preparatów mometazonu przez dłużej niż 3 tygodnie lub na powierzchnię przekraczającą 20% ciała.

Wszystkie spośród refundowanych preparatów zawierających GKS są wskazane do stosowania w łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej. Z kolei do stosowania na zmiany łuszczycowe zlokalizowane na skórze głowy wskazany jest wyłącznie preparat Laticort w postaci płynu (hydrokortyzon) i Dermovate w postaci płynu (klobetazol).

Szczegółowe dane na temat technologii medycznych refundowanych w leczeniu łuszczycy zwyczajnej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Grupa limitowa 18.3 – witamina D i jej analogi – kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę							
Kalcypotriol + betametazon							
Daivobet	1 but. po 30 g	5909990948376	72,36	75,98	84,03	30%	29,26
Daivobet	1 but. po 60 g	5909990948383	144,72	151,96	168,06	30%	29,26
Grupa limitowa 55.0 – kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania							
Hydrokortyzon							
Hydrocortisonum AFP	1 tuba po 15 g	5909990950317	3,02	3,17	4,45	50%	2,23
Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	5909990229215	4,62	4,85	5,93	50%	3,58
Grupa limitowa 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania							
Klobetazol							
Dermovate, krem, 0,5 mg/g	25 g	5909990004713	8,32	8,74	8,85	50%	9,32
Dermovate, maść, 0,5 mg/g	25 g	5909990004812	8,32	8,74	8,85	50%	6,84
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	25 ml	5909990369911	8,32	8,74	8,85	50%	6,84
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909990369928	16,63	17,46	17,69	50%	6,84
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909997013800	13,99	14,69	17,69	50%	12,82
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909997196497	14,04	14,74	17,69	50%	10,05
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml (0,05%)	25 ml	5909997201375	6,48	6,80	8,85	50%	10,10
Mometazon							
Momecutan, maść, 1 mg/g	50 g	5909991137441	17,17	18,03	17,69	50%	13,39
Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	50 g	5909991097059	12,85	13,49	17,69	50%	8,85
Flutykazon							
Cutivate, krem, 0,5 mg/g	15 g	5909990365012	8,64	9,07	5,31	50%	8,04
Cutivate, maść, 0,05 mg/g	15 g	5909990365111	8,64	9,07	5,31	50%	8,04

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Enstilar (kalcypotriol + betametazon w postaci piany) we wnioskowanym wskazaniu wskazał preparat skojarzony kalcypotriol + betametazon w postaci żelu (Daivobet żel) oraz w postaci maści (Daivobet maść), a także monopreparaty kalcypotriolu i betametazonu (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego) oraz placebo w postaci do stosowania miejscowego.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kalcypotriol + betametazon w postaci żelu (Daivobet żel)	Lek refundowany, zalecany przez wytyczne w terapii łuszczycy zwyczajnej, zawierający te same substancje czynne co preparat Enstilar tylko w innej postaci farmaceutycznej.	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjęcia preparatów skojarzonych kalcypotriolu i betametazonu w postaci żelu oraz maści jako komparatorów w AKL. Wybrane komparatory należące do grupy analogów wit. D3 oraz silnych kortykosteroidów i zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zalecane są w leczeniu łuszczycy łagodnej, a także jako element leczenia w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej. Jednakże tylko postać żelu jest aktualnie refundowana.
Kalcypotriol + betametazon w postaci maści (Daivobet maść)		
Kalcypotriol w postaci piany	Leki zalecane przez wytyczne w terapii łuszczycy zwyczajnej; poszczególne składniki preparatu Enstilar, porównane bezpośrednio z preparatem Enstilar w ramach badania RCT.	Monopreparaty kalcypotriolu nie są objęte w Polsce refundacją. Ponadto w Polsce nie jest zarejestrowany żaden produkt leczniczy zawierający kalcypotriol w postaci piany, a jedynie jeden preparat w postaci maści (Sorel Plus).
Betametazon w postaci piany		Monopreparaty betametazonu nie są objęte w Polsce refundacją. Ponadto w Polsce nie jest zarejestrowany żaden preparat zawierający betametazon w postaci piany; wśród wybranych komparatorów nie znalazły się inne niż betametazon kortykosteroidy, które są objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce, tj. hydrokortyzon, klobetazol mometazon i flutykazon.
Placebo	Brak uzasadnienia.	W opinii analityków placebo nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii, ponieważ na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dostępne są rekomendowane produkty lecznicze możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Część z nich jest również finansowana ze środków publicznych (CAL/BMD w żelu, GKS do stosowania miejscowego).

Komentarz Agencji

Zgodnie z wytycznymi PTD 2012 w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy zaleca się stosowanie pochodnych witaminy D3 (kalcypotriolu) w połączeniu z glikokortykosteroidem (betametazonem). W miejscowym leczeniu skóry gładkiej zaleca się również monoterapię kalcypotriolem lub glikokortykosteroidami o dużej i bardzo dużej sile działania. W miejscowym leczeniu skóry owłosionej głowy zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów o średniej i dużej sile działania.

Z powyższego wynika, że podstawowy komparator dla CAL/BMD w pianie stanowi CAL/BMD w żelu i w maści (jednakże tylko postać żelu jest aktualnie refundowana) oraz monoterapia kalcypotriolem lub glikokortykosteroidami o średniej – bardzo dużej sile działania.

Wnioskodawca jako komparatory przyjął kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu i maści, monoterapię kalcypotriolem w postaci piany, monoterapię betametazonem w postaci piany a także placebo. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie przyjęcia kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu i maści. Zastrzeżenia budzi natomiast przyjęcie pozostałych komparatorów.

Jednym monopreparatem kalcypotriolu zarejestrowanym w Polsce jest Sorel Plus (maść) wskazany w leczeniu miejscowym łuszczycy pospolitej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego. Produkt ten nie jest finansowany ze środków publicznych. Ponadto w Polsce zarejestrowane są produkty lecznicze zawierające betametazon, tj:

- Beloderm w postaci kremu i maści, wskazany w leczeniu miejscowym zapalnych i przebiegających ze świadem chorób skóry, reagujących na leczenie kortykosteroidami,
- Celestone w postaci roztworu do wstrzykiwań, wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowym różnych ciężkich schorzeń, w tym ciężkiej łuszczycy,
- Diprolene w postaci kremu i maści, wskazane m. in w leczeniu ciężkich zmian łuszczycowych,
- Diprosone w postaci kremu i maści, wskazany m.in. w leczeniu łuszczycy,
- Diprophos w postaci zawiesiny do wstrzykiwań, wskazany m.in. w leczeniu łuszczycy.

Spośród wyżej wymienionych produktów jedynie Diprophos finansowany jest ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań jednak jest on stosowany w postaci iniekcji, a nie miejscowo. Ponadto we wskazaniu łuszczycy zwyczajna refundacją objęte są inne niż betametazon glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego, tj. hydrokortyzon, klobetazol, mometazon i flutykazon. Jednocześnie w Polsce nie są zarejestrowane preparaty zawierające CAL w pianie lub BMD w pianie. Wnioskodawca nie uwzględnił jednak jako komparatora monoterapii innymi niż betametazon glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo.

Ponadto w opinii analityków placebo nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii, ponieważ na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dostępne są rekomendowane produkty lecznicze możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Część z nich jest również finansowana ze środków publicznych (CAL/BMD w żelu, GKS).

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że komparatory wskazane w analizie klinicznej (AKL) są niespójne z przedstawionymi w analizie ekonomicznej (AE). W analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto wyłącznie preparat skojarzony kalcypotriolu i betametazonu w postaci żelu (Daivobet żel), a pominięto pozostałe komparatory przyjęte w AKL, tj. formę skojarzoną w postaci maści, a także betametazon w postaci piany, kalcypotriol w pianie i placebo. Jednocześnie w opinii Agencji właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest wyłącznie CAL/BDM w postaci żelu i maści, a także glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego, przede wszystkim o średniej, dużej i bardzo dużej sile działania.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wg schematu PICO

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy.	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Interwencja	Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci piany (Enstilar)	Kalcypotriol/betametazon w innej postaci farmaceutycznej	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (Daivobet żel), Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci maści (Daivobet maść), Kalcypotriol w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego, Betametazon w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego, Placebo w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego. 	Niespełnienie kryteriów włączenia	Nie uwzględniono jako komparatorów innych niż betametazon substancji z grupy kortykosteroidów. Jednocześnie w analizie uwzględniono placebo, które w opinii analityków nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (PGA/IGA), odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (PaGA), redukcja nasilenia zmian łuszczycowych oceniona wskaźnikiem mPASI, redukcja nasilenie świądu w skali VAS, redukcja nasilenia bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS, jakość życia za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych, bezpieczeństwo 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej. 	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez randomizacji, badania kliniczne niekontrolowane, opisy i serie przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe 	-
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe, pełne raporty z badań klinicznych, publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), listy do redakcji, publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.	-

Skróty: PGA/IGA – odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (Physician's/ Investigator's Global Assessment), PaGA – odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (Patient's Global Assessment), mPASI – zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (modified Psoriasis Area and Severity Index), VAS – wizualna skala analogowa (visual analogue scale)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 7 września 2016.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA i badań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Enstilar, calcipotriolum, bethametasonum) i jednostki chorobowej (psoriasis). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 31 stycznia 2017.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Analitycy nie odnaleźli również badań wtórnych dotyczących kalcypotriolu i betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci piany z kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w innych postaciach farmaceutycznych, tj. w postaci maści (Koo 2016) i w postaci żelu (PSO-ABLE). Do przeglądu włączono również badanie porównujące CAL/BMD w postaci piany z betametazonem w pianie i kalcypotriolem w pianie (Lebwhol 2016). Ponadto w 3 włączonych badaniach porównywano skuteczność CAL/BMD w postaci piany z placebo w różnych postaciach farmaceutycznych, tj. piany (Koo 2016, PSO-ABLE, PSO-FAST), maści (Koo 2016) oraz żelu (PSO-ABLE).

Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu (PSO-ABLE). Dodatkowo przedstawiono wyniki dla porównania CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści (Koo 2016). Pozostałe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 58-106.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PSO-ABLE (Paul 2016, PSO-ABLE) <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma	Wieloośrodkowe (Europa, USA), randomizowane, III fazy, pojedynczo zaślepienie, hipoteza <i>non-inferiority</i> . <u>Populacja:</u> łuszczycza tułowia i kończyn <u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg. <u>Interwencja:</u> Grupa CAL/BMD piana: kalcyptriol +betametazon piana raz dziennie Grupa CAL/BMD żel: kalcyptriol +betametazon żel raz dziennie Grupa PLC piana*: PLC piana raz dziennie Grupa PLC żel*: PLC żel raz dziennie <u>Analiza:</u> ITT	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat, nasilenie objawów łuszczycy łagodne do ciężkiego w ocenie badacza, podatne na leczenie miejscowe, 2%-30% powierzchni ciała dotkniętego łuszczycą (z wyłączeniem skóry głowy), mPASI \geq 2 pkt. (bez uwzględnienia skóry głowy). <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowane leczenie w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> 16 tyg. przed rozpoczęciem badania: ustekinumab; 8 tyg. przed rozpoczęciem badania: adalimumab, infliximab; 4 tyg. przed rozpoczęciem badania: etanercept; inne leki biologiczne; inne leki układowe mające wpływ na przebieg łuszczycy; psoralenem w skojarzeniu z światłem UVA; 2 tyg. przed rozpoczęciem badania: terapia światłem UVB; leczenie miejscowe łuszczycy: twarzy, w fałdach skórnych lub owłosionej skóry głowy, kortykosteroidami klasy 1-5 lub analogami wit D3, planowana intensywna ekspozycja leczzonej części ciała na światło, planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia równoczesnego, które może wpływać na przebieg łuszczycy, diagnoza wysiewnej, erytrodermalnej, złuszczającej lub krostkowej łuszczycy, inne choroby zapalne skóry, dowolna infekcja skóry, zaburzenia metabolizmu wapnia związany z hiperkalcemią, nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa CAL/BMD piana: 185 Grupa CAL/BMD żel: 188 Grupa PLC piana: 47 Grupa PLC żel: 43	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (PGA) w 4. tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. w 8 tyg. CAL/BMD w żelu. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o \geq 75% (mPASI-75) w 4. tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. w 8 tyg. CAL/BMD w żelu, czas do uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza (PGA) (TTTS ang. <i>time to achieving treatment success</i>), zmiana nasilenia świądu w skali VAS w 4 tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. nośnik piana, zmiana nasilenia świądu w skali VAS w 4. tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. w 8 tyg. CAL/BMD w żelu, odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza w 1. i 4. tyg. terapii, odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA), zmiana bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS, średnia zmiana liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI, względem wartości początkowej, odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o \geq 75% (mPASI-75) w 4. tyg. terapii, odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o \geq 90% (mPASI-90), odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o \geq 50% (mPASI-50), jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy DLQI, EQ-5D-5L-PSO i PQL-12, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Koo 2016 (LEO 90100-35 CSR)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe (USA), randomizowane, II fazy, pojedynczo zaślepienie, hipoteza <i>superiority</i>.</p> <p><u>Populacja:</u> łuszczycza tułowia i kończyn</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tyg. + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa CAL/BMD piana: Kalcypotriol 0,005% +betametazon 0,064% piana raz dziennie; Grupa CAL/BMD maść: kalcypotriol +betametazon maść raz dziennie; Grupa PLC piana*: PLC piana raz dziennie; Grupa PLC maść*: PLC maść raz dziennie;</p> <p><u>Analiza:</u> ITT</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat, łuszczycza zwyczajna o co najmniej łagodnym nasileniu w ocenie badacza, trwająca co najmniej 6 mies., podatna na leczenie badanym lekiem w ilości <90 g/tydz., 2%-30% powierzchni ciała dotkniętego łuszczycą (BSA), mPASI \geq 2 pkt (bez uwzględnienia skóry głowy). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowane leczenie w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> 16 tyg. przed rozpoczęciem badania: ustekinumab; 8 tyg. przed rozpoczęciem badania: adalimumab, alefacept, infliximab; 4 tyg. przed rozpoczęciem badania: etanercept; inne leki biologiczne; inne leki układowe mające wpływ na przebieg łuszczycy; psoralenem w skojarzeniu ze światłem UVA; 2 tyg. przed rozpoczęciem badania: terapia światłem UVB; leczenie miejscowe łuszczycy; leczenie miejscowe łuszczycy: twarzy, w fałdach skórnych lub owłosionej skóry głowy, kortykosteroidami klasy 1-5 lub analogami wit D3, planowana intensywna ekspozycja leczonej części ciała na światło, planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia równoczesnego, które może wpływać na przebieg łuszczycy, diagnoza wysiewnej, erytrodermalnej, złuszczającej lub krostkowej łuszczycy, nadwrażliwość na jakkolwiek składnik badanego leku, infekcja skóry lub inna choroba zapalna skóry, zaburzenia metabolizmu wapnia związany z hiperkalcemią, ciężka niewydolność nerek lub ciężka choroba wątroby. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa CAL/BMD piana: 141 Grupa CAL/BMD maść: 135 Grupa PLC piana: 49 Grupa PLC maść: 51</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (PGA) w 4. tyg. terapii. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie badacza (PGA) w 1. tyg. terapii, średnia liczba punktów mPASI w 1. i 4. tyg., odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o \geq 50% (mPASI-50) w 4. tyg. terapii, odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o \geq 75% (mPASI-75) w 4. tyg. terapii, odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA), zmiana nasilenia świądu w skali VAS, <p>bezpieczeństwo.</p>

*nie przedstawiono w niniejszej analizie

Skróty: CSR – raport z badania klinicznego (Clinical Study Report), CAL – kalcypotriol, BMD – betametazon, CAL/BMD – kalcypotriol w połączeniu z betametazonem, PLC – placebo, ITT – analiza zgodna z zaplanowanym typem leczenia (intended-to-treat), IGA/PGA – odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (Physician's/ Investigator's Global Assessment), mPASI – zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (modified Psoriasis Area and Severity Index), mPASI-50 – redukcja wskaźnika mPASI o 50%, mPASI-75 redukcja wskaźnika mPASI o 75%, PaGA – odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (Patient's Global Assessment), DLQI – kwestionariusz do oceny wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia u pacjentów z chorobami dermatologicznymi (Dermatology)

Life Quality Index), TTTS – czas do uzyskania powodzenia leczenia (time to achieving treatment success), PQoL-12 – kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z łuszczycą (Psoriasis Quality of Life Questionnaire), EQ-5D-5L – kwestionariusz do oceny jakości życia, BSA – body surface area

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15 Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka					
Powodzenie leczenia w ocenie badacza (IGA/PGA)	5-stopniowa skala nasilenia łuszczycy (brak objawów, niewiele objawów, łagodne objawy, umiarkowane objawy, ciężkie objawy), która uwzględnia trzy objawy łuszczycy: zaczerwienienie, grubość i łuskowatość. U pacjentów z co najmniej umiarkowanym nasileniem łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia, powodzenie leczenia definiowano jako stwierdzenie w ocenie badacza brak lub prawie brak trzech ocenianych objawów choroby, natomiast w przypadku pacjentów z łagodnym nasileniem łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia, powodzenie leczenia definiowano jako stwierdzenie w ocenie badacza brak objawów.					
Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA)	5-stopniowa skala nasilenia łuszczycy (brak objawów, bardzo łagodne objawy, łagodne objawy, umiarkowane objawy i ciężkie objawy). Powodzenie leczenia/kontrolę choroby (ang. <i>controlled disease</i>) raportowano w przypadku, gdy pacjent stwierdził brak objawów lub bardzo łagodne objawy łuszczycy.					
Zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian mPASI	Wynik wskaźnika mPASI stanowi suma wyników uzyskanych osobno dla tułowia, kończyn górnych, kończyn dolnych i głowy dotyczących:					
	<ul style="list-style-type: none"> oceny objawów: zaczerwienienie, grubość, łuskowatość w skali 5-stopniowej (0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie, 4 = bardzo ciężkie), rozległości zmian w skali 7-stopniowej (0 = brak zmian, 1 = < 10%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89%, 6 = 90-100% powierzchni ciała). 					
	Poniżej przedstawiono wzory do obliczenia wskaźnika PASI oraz wzory wykorzystane do obliczania wskaźnika mPASI w badaniach włączonych do AKL.					
	Ocena objawów		Głowa [pkt]	Tułów [pkt]	Kończyny górne [pkt]	Kończyny dolne [pkt]
	Ocena objawów	Zaczerwienienie (R)	0-4	0-4	0-4	0-4
		Naciek, grubość (T)	0-4	0-4	0-4	0-4
		Łuska (S)	0-4	0-4	0-4	0-4
		R+T+S	0-12	0-12	0-12	0-12
	Rozległość zmian		0-7*	0-7*	0-7*	0-7*
	(R+T+S)x rozległość zmian		(R+T+S)x rozległość zmian			
	Wartość mnożnika		0,1	0,3	0,3	0,4
	Badanie		Wartość mnożnika			
	Koo 2016		-**	0,3	0,2	0,4
	PSO-ABLE		-**	0,3	0,2	0,4
	Wynik		$W = (R+T+S) \times \text{rozległość zmian} \times \text{mnożnik}$	$Y = (R+T+S) \times \text{rozległość zmian} \times \text{mnożnik}$	$X = (R+T+S) \times \text{rozległość zmian} \times \text{mnożnik}$	$Z = (R+T+S) \times \text{rozległość zmian} \times \text{mnożnik}$
*W badaniach uwzględnionych w AKL maksymalna powierzchnia ciała zajętego przez łuszczycę wynosiła 30%, zatem rozległość zmian mogła być oceniona maksymalnie na 3 punkty;						
**W badaniach Koo 2016 oraz PSO-ABLE przeprowadzono ocenę mPASI wyłącznie dla tułowia, kończyn górnych i kończyn dolnych.						
Wskaźnik mPASI w analizowanych badaniach przyjmuje wartości:						
Oceniany obszar		Zakres wyników [min - maks]		Suma [min - maks]		
Tułów (Y)		0 - 10,8		32,4*		
Kończyny górne (X)		0 - 7,2				
Kończyny dolne (Z)		0 - 14,4				
*Wartość maksymalna w badaniu PSO-ABLE wynosiła 28 pkt (średnio 7) natomiast w Koo 2016 wartość maksymalna wynosiła 22,6 punktów (średnio 6,81)						

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
mPASI-50	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję wskaźnika mPASI o 50% w stosunku do wartości wyjściowej
mPASI-75	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję wskaźnika mPASI o 75% w stosunku do wartości wyjściowej
mPASI-90	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję wskaźnika mPASI o 90% w stosunku do wartości wyjściowej
Ocena świądu za pomocą skali VAS	Nasilenie świądu oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej VAS, w zakresie od 0 – brak do 100 mm – najcięższy możliwy do wyobrażenia świąd. Pacjenci byli pytani o świąd w ciągu ostatnich 24 godzin przed wizytą kontrolną
Ocena bezsenności spowodowanej świądem przy użyciu skali VAS	Ocena bezsenności związana z odczuwanym świądem na pomoc wizualnej skali analogowej VAS, w zakresie od 0 – brak do 100 mm - najgorsza możliwa bezsenność. Pacjenci byli pytani o bezsenność w ciągu nocy poprzedzającej wizytę kontrolną.
DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index)	Ocena kwestionariuszem DLQI wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia u pacjentów z chorobami dermatologicznymi. Kwestionariusz DLQI składa się z 10 pytań dotyczących postrzegania przez pacjentów wpływu chorób skóry na różne aspekty jakości życia w ciągu ostatniego tygodnia. Każde pytanie oceniane jest w skali 4-stopniowej od 0 punktów (wcale) do 3 punktów (bardzo mocno), w tym istnieje możliwość odpowiedzi „nie dotyczy”. Całkowita liczba punktów wynosi 30. Im wyższa liczba punktów, tym większy wpływ choroby na jakość życia. Ponadto wynik DLQI może być analizowany wg 5-stopniowej skali (0-1 = brak wpływu na życie pacjenta, 2-5 = mały wpływ na życie pacjenta, 6-10 = umiarkowany wpływ na życie pacjenta, 11-20 = bardzo duży wpływ na życie pacjenta, 21-30 = ekstremalnie duży wpływ na życie pacjenta). Poprawa o co najmniej 5 punktów stanowi minimalną istotną klinicznie różnicę.
PQoL-12 (ang. Psoriasis Quality of Life Questionnaire),	PQoL-12 jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia pacjentów w ciągu ostatniego miesiąca. Składa się z 12 pytań, z których na każde można udzielić odpowiedzi w 11-punktowej skali od 0 (wcale) do 10 (bardzo mocno). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 120, gdzie wyższa wartość oznacza gorszą jakość życia.
EQ-5D-5L	Kwestionariusz EQ-5D-5L służy do oceny jakości życia. Składa się z dwóch części – opisowej i wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa składa się z pięciu domen: poruszanie się, samoobsługa, zwykle czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie. Zastosowano odmianę kwestionariusza (EQ-5D-5L-PSO) zawierającą dodatkowo dwie domeny charakterystyczne dla łuszczycy: podrażnienie skóry i pewność siebie. Każda domena składa się z 5 poziomów (1=brak problemów, 2=niewielkie problemy, 3=umiarkowane problemy, 4=poważne problemy, 5=krańcowe problemy). Stan zdrowia pacjentów opisany jest 5 cyfrowym kodem (w przypadku EQ-5D-5L-PSO siedmiocyfrowym kodem). Stan zdrowia uzyskany z systemu opisowego kwestionariusza może być następnie przekonwertowany w pojedynczą wartość Index, odpowiadającą użyteczności danego stanu zdrowia. EQ Index uzyskuje się poprzez konwersję opisu stanu zdrowia uzyskanego z 5 podstawowych domen (w badaniu PSO-ABLE przy obliczaniu wartości Index nie uwzględniano wyników 2 dodatkowych domen dedykowanych łuszczycy). Wartość EQ Index zawiera się w zakresie od 0 do 1. Im wyższa wartość EQ Index tym lepsza jakość życia. Druga część – EQ VAS jest wizualną skalą analogową, której końce odpowiadają 0 – najgorszemu i 100 – najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia. EQ VAS umożliwia samodzielną ocenę stanu zdrowia przez respondenta. Im wyższy wynik skali tym lepsza jakość życia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów w randomizowanych badaniach klinicznych.

Ryzyko popełnienia błędów we włączonych badaniach zostało ocenione jako niskie we wszystkich domenach, za wyjątkiem domeny „selektywne raportowanie wyników” w badaniu Koo 2016. W tym przypadku uznano, że ryzyko popełnienia błędów wynikające z selektywnego raportowania wyników jest nieznane. W badaniu Koo 2016 uznano ryzyko błędów w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” za niskie, chociaż zaślepienie pacjentów nie było pełne tj. pacjenci znali postać leku, którą otrzymywali, natomiast nie wiedzieli czy zawiera ona substancję badaną czy też komparator. W ocenie wnioskodawcy powyższy fakt nie wpływał ostatecznie na wyniki badania. W opinii analityków Agencji nie można jednoznacznie stwierdzić, czy znajomość postaci leku nie wpłynęła na wyniki badania mając na uwadze, że celem badania było wykazanie wyższej skuteczności CAL/BDM w postaci żelu nad maścią.

Ocenę badań metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Ocena ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Koo 2016	PSO-ABLE
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie

Oceniany element	Koo 2016	PSO-ABLE
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niejasne	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, s. 106):

- Brak zaślepienia pacjentów pod kątem postaci leku w badaniu Koo 2016. Pacjenci w powyższych badaniach znali postać stosowanego leku, jednak nie wiedzieli czy otrzymują aktywną postać czy nośnik.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Koo 2016 nie podano informacji na temat miar rozrzutu dla zmiennych ciągłych, tj. nie ma informacji na temat wielkości odchylenia standardowego, przez co nie jest możliwe określenie czy różnica średnich wyniku mPASI oraz zmiany nasilenia świądu jest istotna statystycznie.
- Stosunkowo niska liczebność pacjentów w badaniach, jeśli uwzględnimy rozpowszechnienie łuszczycy w populacji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, s. 106):

- „Podstawowym ograniczeniem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Enstilar w porównaniu z aktywnymi komparatorami na podstawie wyników pojedynczych badań”,
- Wnioskodawca zauważył, że spośród wszystkich badań, które włączył do analizy klinicznej jedynie w badaniu Lebwohl 2016 oceniano skuteczność terapii preparatem Enstilar w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analitycy Agencji nie przedstawili badania Lebwohl 2016 w analizie weryfikacyjnej, ponieważ dotyczyło porównania CAL/BDM w postaci piany z CAL w postaci piany i BMD w postaci piany, które w opinii Agencji nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Spośród wszystkich porównań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, tylko 2 dotyczą właściwego komparatora tj. CAL/BDM żel oraz CAL/BDM maść.
- W żadnym z wymienionych badań nie badano skuteczności CAL/BDM w postaci piany stosowanej na owłosionej skórze głowy, jak również na innych częściach ciała (w fałdach skórnych, na dłoniach i stopach, paznokciach oraz na twarzy). Jednocześnie zgodnie z wytycznymi PTD 2012 nie zaleca się stosowania CAL/BDM w fałdach skórnych i na twarzy, a zgodnie z ChPL należy unikać stosowania CAL/BDM w postaci opatrunków okluzyjnych (w łuszczycy dłoni i stóp).
- Tylko w jednym z badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy (tj. PSO-ABLE) oceniano jakość życia pacjentów.
- Dla części punktów końcowych w AKL podano wartości surowe (obserwowane przypadki), natomiast dla pozostałych (takich jak powodzenie leczenia w ocenie badacza czy mPASI-75 w badaniu PSO-ABLE) podano wartości analizowane techniką *multiple imputation* przez autorów badania, których analitycy nie odnaleźli w raporcie z badania ani w artykułach. O ile w przypadku szansy uzyskania mPASI-75 u pacjentów w badaniu PSO-ABLE uwzględnienie wartości z raportu badania nie zmienia wnioskowania, o tyle w przypadku odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza po 12 tygodniach wnioskowanie uległo zmianie, tj. w przypadku uwzględnienia wartości na podstawie raportu z badania PSO-ABLE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki w najdłuższym okresie obserwacji. Jeżeli nie zaznaczono inaczej długość okresu obserwacji nie wpływała na zmianę wnioskowania.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Jakość życia

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów badano wyłącznie w badaniu PSO-ABLE. Do pomiaru jakości życia wykorzystano 3 kwestionariusze – DLQI (Dermatology Life Quality Index), PQoL-12 (Psoriasis Quality of Life Questionnaire) oraz EQ-5D-5L-PSO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAL/BMD w postaci piany i CAL/BMD w postaci żelu w zakresie wpływu na jakość życia pacjentów z łuszczycą zwyczajną po 12 tygodniach.

W kwestionariuszu DLQI można uzyskać od 0 do 30 punktów, przy czym im wyższy wynik, tym większy wpływ choroby dermatologicznej na jakość życia pacjenta. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza DLQI nie była istotna klinicznie w żadnej z badanych grup (minimalna istotna klinicznie zmiana wynosi 5 punktów). Jednocześnie wyjściowy wynik DLQI był gorszy (wyższy) w grupie żelu (7,9 pkt) niż w grupie piany (7 pkt).

Średnia wartość początkowa EQ-5D-5L Index wynosiła 0,8 (możliwe do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 0 do 1), natomiast 82,8 w skali EQ VAS (wyniki mieszczą się w przedziale 0-100). Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D Index oraz EQ-VAS była większa w grupie CAL/BMD piany niż w grupie CAL/BMD żelu, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Jedynie w 4 tygodniu leczenia (oraz w 4 tygodniu dla piany i 8 dla żelu) wykazano istotną statystycznie różnicę między badanymi grupami na korzyść piany.

Wyniki kwestionariusza PQoL-12 mieszczą się w przedziale 0-120. Im niższy wynik kwestionariusza, tym lepsza jakość życia pacjentów. Początkowy wynik pacjentów wynosił średnio 4,67 w grupie piany i 5,27 w grupie żelu.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia mierzona za pomocą zmiennych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	średnia (SD) [pkt]				MD (95% CI)* [pkt]
			CAL/BMD piany	N	CAL/BMD żel	N	
Kwestionariusz DLQI							
Zmiana wyniku DLQI	PSO-ABLE	12	-4,7 (5,5)	168	-4,8 (4,8)	171	0,00 (-1,1; 1,1) p=1
Kwestionariusz EQ-5D-5L-PSO							
Zmiana wyniku EQ-5D-5L Index	PSO-ABLE	12	0,07 (0,18)	165	0,05 (0,14)	172	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,254
Zmiana wyniku EQ-VAS			6,6 (15,4)	170	4,2 (15,5)	170	2,40 (-0,88; 5,68) p=0,152
Kwestionariusz PQoL-12							
Zmiana wyniku PQoL-12	PSO-ABLE	12	-2,7 (2,4)	160	-2,9 (1,9)	163	0,20 (-0,27; 0,67) p=0,408

*obliczenia własne Agencji

W badaniu PSO-ABLE nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy wystąpienia istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza DLQI (tj. o co najmniej 5 punktów) pomiędzy grupami CAL/BMD piany oraz CAL/BMD żelu. Wykazano natomiast, że stosowanie CAL/BMD w postaci piany wiąże się ze statystycznie istotnie większą szansą uzyskania wyniku DLQI od 0 do 1 (zarówno po 12 i po 4 tygodniach) niż stosowanie CAL/BMD w postaci żelu. Wynik DLQI od 0 do 1 oznacza brak objawów.

Dla większości domen kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykazano istotnie statystycznie większą szansę braku problemów w domenach podrażnienie skóry oraz pewność siebie u pacjentów stosujących CAL/BMD w postaci piany niż u pacjentów stosujących żel zarówno po 12 jak i po 4 tygodniach leczenia. Szansa braku problemów w domenie ból/dyskomfort była istotnie statystycznie większa u pacjentów stosujących pianę niż u pacjentów stosujących żel jedynie po 4 tygodniach leczenia.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – poprawa wyniku kwestionariusza DLQI – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
			CAL/BMD piana	CAL/BMD żel		
Kwestionariusz DLQI						
Poprawa wyniku DLQI ≥ 5 pkt	PSO-ABLE	12	68/99 (68,7)	75/114 (65,8)	1,14 (0,64; 2,03) p=0,654	-
Wynik DLQI od 0 do 1**			107/171 (62,6)	80/173 (46,2)	1,94 (1,26; 2,99) p=0,002	7 (4; 17)
Brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO						
Poruszanie się	PSO-ABLE	12	136/170 (80)	145/174 (83,3)	0,80 (0,46; 1,38) p=0,425	-
Samoobsługa			162/171 (94,7)	163/174 (93,7)	1,21 (0,49; 3,01) p=0,674	-
Zwykłe czynności			149/171 (87,1)	151/174 (86,8)	1,03 (0,55; 1,93) p=0,922	-
Ból/dyskomfort			114/171 (66,7)	100/174 (57,5)	1,48 (0,96; 2,29) p=0,079	-
Niepokój/przygnębienie			114/171 (66,7)	113/174 (64,9)	1,08 (0,69; 1,68) p=0,736	-
Podrażnienie skóry			103/174 (59,2)	82/174 (47,1)	1,63 (1,06; 2,49) p=0,024	9 (5; 61)
Pewność siebie			134/174 (77)	108/174 (62,1)	2,05 (1,28; 3,27) p=0,003	7 (5; 19)

*obliczenia własne Agencji

**wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia jakości życia)

Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta i w ocenie badacza

Szansa uzyskania powodzenia leczenia (w ocenie pacjenta) była istotnie statystycznie większa w grupie CAL/BMD piana niż w grupie CAL/BMD żel. Nie uzyskano natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami w przypadku powodzenia na leczenie w ocenie badacza po 12 tygodniach leczenia przy wykorzystaniu danych bezpośrednio z raportu badania, tj. danych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Szansa uzyskania powodzenia na leczenie w ocenie badacza i w ocenie była natomiast istotnie statystycznie większa w grupie badanej również po 4 tygodniu leczenia oraz w przypadku porównania wyników leczenia pianą po 4 tygodniach i żelem po 8 tygodniach.

W badaniu PSO-ABLE mierzono również czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi. W grupie CAL/BMD piana czas do uzyskania powodzenia leczenia był istotnie krótszy (6 tygodni) niż w grupie CAL/BMD żel [HR = 1,97 (1,46; 2,65), p<0,001], przy czym w grupie żelu nie osiągnięto mediany po 12 tygodniach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania powodzenia leczenia pomiędzy grupami CAL/BMD piana i CAL/BMD maść.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – powodzenie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator		
Skóra gładka tułowia i kończyn							
Powodzenie leczenia w ocenie badacza	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	78/175 (44,6)	61/175 (35,1)	1,50** (0,98; 2,31) p=0,064	-
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	77/141 (54,6)	58/135 (43)	1,60 (0,99; 2,57) p=0,054	-
Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	113/175 (64,6)	81/174 (46,6)	2,09 (1,36; 3,22) p<0,001	6 (4; 13)
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	85/138 (61,6)	76/127 (59,8)	1,08 (0,66; 1,76) p=0,771	-

*obliczenia własne Agencji

**do obliczeń przyjęto dane bezpośrednio z raportu badania

Ocena nasilenia zmian łuszczycy

Początkowa wartość wskaźnika mPASI w badaniu PSO-ABLE wynosiła od 2 do 28 (średnio 7,0), natomiast w badaniu Koo 2016 od 2 do 22,6 (średnio 6,81).

W badaniu PSO-ABLE wynik wskaźnika mPASI był niższy w grupie CAL/BMD piana niż w grupie CAL/BMD maść zarówno po 4 tygodniach, jak i po 12 tygodniach. Jednocześnie różnica między badanymi grupami była istotna statystycznie jedynie po 4 tygodniu leczenia [średnia (odchylenie standardowe) w grupie CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel wynosiło 2,3 (2,6) vs 3,2 (3,1), MD=-0,90 (-1,49; -0,31)].

W badaniu Koo 2016 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą CAL/BMD piana a grupą CAL/BMD maść w wyniku mPASI po 4 tygodniach leczenia. Różnica ta była natomiast istotna statystycznie przy uwzględnieniu procentowej zmiany wskaźnika mPASI w 4 tygodniu [średnia (odchylenie standardowe) w grupie CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść wynosiła -74,2% (27,2) vs -63,2% (28,6), MD=-11 (-17,65; -4,35)].

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – wynik wskaźnika mPASI

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	średnia (SD) [pkt]				MD (95% CI)*
				CAL/BMD piana	N	Komparator	N	
Skóra gładka tułowia i kończyn								
Wynik wskaźnika mPASI	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	2,00 (3,0)	175	2,50 (2,5)	174	-0,50 (-1,08; 0,08) p=0,091
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	1,82	141	2,46	135	-0,60 (-1,1; -0,2)**

*obliczenia własne Agencji

**dane z publikacji źródłowej (brak danych o SD i p)

W grupie CAL/BMD piana szansa uzyskania 50-procentowej i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI była istotnie statystycznie większa niż w grupie CAL/BMD żel w 12 i 4 tygodniu, a także dla porównania wyników po 4 tygodniach w grupie piany i po 8 tygodniach w grupie żelu. Mediana czasu do uzyskania mPASI-75 wynosiła 4 tygodnie w grupie piany i 12 tygodni w grupie żelu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami CAL/BMD piana i CAL/BMD maść w zakresie szansy uzyskania 50-procentowej i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – redukcja wskaźnika mPASI

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator		
Skóra gładka tułowia i kończyn							
mPASI 50**	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	147/175 (84)	121/174 (69,5)	2,30 (1,37; 3,86) p=0,002	7 (5; 18)
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	114/141 (80,9)	101/135 (74,8)	1,42 (0,8; 2,52) p=0,228	-
mPASI 75***	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	108/175 (61,7)	82/174 (47,1)	1,81**** (1,18; 2,77) p=0,006	7 (5; 24)
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	71/141 (50,4)	55/135 (40,7)	1,48 (0,92; 2,38) p=0,11	-

*obliczenia własne Agencji

**redukcja wskaźnika mPASI o 50%

***redukcja wskaźnika mPASI o 75%

****do obliczeń przyjęto dane bezpośrednio z raportu badania

Ocena nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w grupie CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel. Również ocena bezsenności wywołanej świądem nie różniła się istotnie statystycznie między badanymi grupami.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – ocena nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	średnia (SD) [pkt]				MD (95% CI) [pkt]
				CAL/BMD piana	N	Komparator	N	
Nasilenie świądu w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	-28,1 (28,4)	165	-31,1 (29,4)	169	3,00 (-3,20; 9,20) p=0,344
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	-39,8	141	-36,5	135	-3,3**
Ocena bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	-12,6 (24,3)	164	-10,3 (22,4)	170	-2,30 (-7,31; 2,71) p=0,368*

*obliczenia własne Agencji

**na podstawie danych z badania nie można obliczyć czy różnica średnich jest istotna statystycznie, ponieważ w protokole badania nie zamieszczono informacji na temat wartości odchylenia standardowego

W grupie CAL/BMD piana wystąpiła istotnie statystycznie większa szansa uzyskania 70-procentowej redukcji świądu w stosunku do grupy CAL/BMD żel po 12 tygodniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w 4 tygodniu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w zakresie szansy wystąpienia 70-procentowej redukcji bezsenności spowodowanej świądem.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – 70% redukcja nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
				CAL/BMD piana	Komparator		
70% redukcja nasilenia świądu w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	132/173 (76,3)	113/172 (65,7)	1,68 (1,05; 2,69) p=0,031	10 (5; 92)*

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
				CAL/BMD piana	Komparator		
70% redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	82/173 (47,4)	66/173 (38,2)	1,46 (0,95; 2,24) p=0,083	-

*obliczenia własne Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

Nie odnotowano zgonów, zarówno w badaniu PSO-ABLE, jak również w badaniu Koo 2016.

Działania i zdarzenia niepożądane

W tabeli 23 przedstawiono wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu (PSO-ABLE) oraz bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści (Koo 2016).

W badaniu PSO-ABLE po zastosowaniu CAL/BMD w postaci piany stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych leku u prawie dwukrotnie większej liczby pacjentów w stosunku do wyników uzyskanych po zastosowaniu CAL/BMD w postaci żelu. Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie piany niż w grupie żelu należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (u 7 pacjentów vs 4 w grupie żelu), niedobór wit. D (6 vs 5), ból pleców (5 vs 3), infekcje górnych dróg oddechowych (5 vs 9), świąd (5 vs 2), a także inne zdarzenia dotyczące układu pokarmowego, oddechowego, skóry oraz objawów grypopodobnych.

W badaniu Koo 2016 stwierdzono jedno działanie niepożądane leku dotyczące świądu w miejscu aplikacji. Stwierdzono także zdarzenia niepożądane, wśród których najliczniej występował wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu (4 pacjentów).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia działań i zdarzeń niepożądanych między grupami.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		RR (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator	
Działania niepożądane leku łącznie	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	14/185 (7,6)	7/188 (3,7)	2,03 (0,84; 4,92) p=0,116
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	1/141 (0,7)	4/135 (3,0)	0,24 (0,03; 2,11) p=0,198
Zdarzenia niepożądane łącznie	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	77/185 (41,6)	85/188 (45,2)	0,92 (0,73; 1,16) p=0,485
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	16/141 (11,3)	14/135 (10,4)	1,09 (0,56; 2,15) p=0,794
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	4/185 (2,2)	3/188 (1,6)	1,35 (0,31; 5,97) p=0,688
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	0/141 (0,0)	2/135 (1,5)	0,19 (0,01; 3,95) p=0,285

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		RR (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator	
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	3/185 (1,6)	3/188 (1,6)	1,02 (0,2; 5,1) p=0,984
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	0/141 (0,0)	1/135 (0,7)	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483

*obliczenia własne Agencji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Enstilar:

W ChPL nie przedstawiono informacji o działaniach niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) należą: zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, nadwrażliwość, hiperkalcemia, hipopigmentacja skóry, zmiana koloru włosów, efekt „z odbicia”, świąd w miejscu aplikacji oraz podrażnienie w miejscu aplikacji.

Ponadto uważa się, że po zastosowaniu leku Enstilar mogą wystąpić działania niepożądane związane z grupą farmakologiczną odpowiednio:

- Kalcypotriolu: reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, pieczenie i uczucie kłucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, zaostrenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy. Działania ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię;
- Betametazonu (w postaci betametazonu dipropionianu): reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zapalenie okołowargowe, uczuleniowe kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe. W trakcie leczenia łuszczycy kortykosteroidami do stosowania miejscowego istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej. Reakcje ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, lecz mogą być ciężkie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, zaburzona kontrola glikemii w przypadku cukrzycy i wzrost ciśnienia w gałce ocznej, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje ogólnoustrojowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry) albo, kiedy stosowany jest długotrwanie oraz na duże powierzchnie skóry.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Wpływ na układ endokrynologiczny:

W czasie stosowania miejscowo kortykosteroidów, mogą także wystąpić działania niepożądane występujące w przypadku stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym, takie jak supresja czynności kory nadnerczy lub wpływ na metaboliczną kontrolę glikemii, co jest związane z wchłanianiem ogólnoustrojowym.

Należy unikać stosowania produktu pod opatrunkami okluzyjnymi, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów. Należy unikać stosowania produktu leczniczego na dużych powierzchniach uszkodzonej skóry, błonach śluzowych i na fałdach skóry, ponieważ zwiększa to ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm wapnia:

Ze względu na zawartość calcypotriolu w produkcie Enstilar, może wystąpić hiperkalcemia. Po przerwaniu leczenia stężenie wapnia we krwi powraca do wartości prawidłowych. Ryzyko hiperkalcemii jest minimalne, gdy nie jest przekraczana maksymalna dawka dobową (15 g) produktu Enstilar.

Miejscowe działania niepożądane:

Enstilar zawiera silny kortykosteroid (grupa III), dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia z innymi steroidami na tej samej powierzchni skóry.

Skóra twarzy i narządów płciowych jest bardzo wrażliwa na kortykosteroidy. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany na te okolice.

Pacjent musi być poinformowany o prawidłowym sposobie stosowania produktu, aby uniknąć wprowadzenia i przypadkowego naniesienia produktu leczniczego na twarz, usta i oczy. Po każdorazowym nałożeniu produktu leczniczego na skórę, należy dokładnie umyć ręce, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu z tymi miejscami.

Jednocześnie występujące zakażenia skóry:

W przypadku wtórnego nadkażenia zmian skórnych należy zastosować leczenie przeciwdrobnoustrojowe. W razie nasilenia zakażenia należy przerwać leczenie kortykosteroidami.

Przerwanie leczenia:

W trakcie leczenia łuszczycy miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej lub efektu „z odbicia” po zaprzestaniu terapii. Dlatego wskazana jest wnikliwa opieka lekarza w okresie następującym po zakończeniu terapii.

Długotrwałe stosowanie:

Podczas długotrwałego stosowania zwiększa się ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów. Należy przerwać leczenie, jeśli wystąpią niepożądane reakcje związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów.

Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe:

W trakcie leczenia produktem Enstilar, „produktarz” powinien doradzić pacjentowi ograniczenie lub też unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub sztuczne źródła promieniowania słonecznego. Miejscowe stosowanie calcypotriolu w skojarzeniu z promieniowaniem UV może mieć miejsce w sytuacji, gdy lekarz i pacjent uznają, że korzyści z takiego leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.

Działania niepożądane na substancje pomocnicze:

Enstilar zawiera, jako substancję pomocniczą butylohydroksytoluen (E321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Enstilar z podziałem na typy przedstawione poniżej:

Tabela 24. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu Enstilar wg WHO (<http://www.vigiaccess.org/>).

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	318
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	165
Zranienia, zatrucia i komplikacje proceduralne	120
Zaburzenia układu nerwowego	69
Nieprawidłowe wyniki badań	66
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	39
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	30
Zaburzenia widzenia	29
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	29

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia psychiczne	26
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	21
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21
Zaburzenia układu immunologicznego	16
Zaburzenia naczyniowe	14
Zaburzenia endokrynologiczne	14
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	12
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	11
Problemy związane z produktem	8
Choroby serca	7
Procedury chirurgiczne i medyczne	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5
Funkcjonowanie społeczne	3
Choroby ucha i błędnika	2
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne	1

PSUR

W ramach analizy nie przedstawiono informacji pochodzących z okresowego rejestru bezpieczeństwa (ang. Periodic Safety Update Report).

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem z następującymi komparatorami: CAL/BMD w postaci żelu, CAL/BMD w postaci maści, CAL w pianie, BMD w pianie, a także z placebo. W opinii analityków Agencji spośród komparatorów uwzględnionych przez wnioskodawcę właściwy dla wnioskowanej technologii komparator stanowi wyłącznie CAL/BDM żel oraz CAL/BDM maść. Z tego powodu w analizie weryfikacyjnej przedstawiono wyłącznie wyniki dla powyższych porównań. Szczegółowy komentarz na temat komparatorów zamieszczono w rozdziale 3.6 raportu.

W badaniach włączonych do AKL nie analizowano wpływu leku Enstilar na przeżycie pacjentów, ponieważ łuszczyca zwyczajna nie wpływa na śmiertelność pacjentów. Uwzględniono natomiast inne istotne klinicznie punkty końcowe, tj. dotyczące jakości życia (wyłącznie dla porównania CAL/BDM piany vs CAL/BDM żel) i przebiegu nasilenia choroby – powodzenie leczenia w ocenie badacza, powodzenie leczenia w ocenie pacjenta, nasilenie zmian łuszczycy za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika mPASI oraz ocenę nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem. Zgodnie z wytycznymi PTD 2012 wskaźniki mPASI, BSA oraz kwestionariusz DLQI są wskaźnikami używanymi do oceny nasilenia procesu łuszczycowego. W analizie oceniano również bezpieczeństwo stosowania CAL/BDM w postaci piany w porównaniu do komparatorów.

W analizie wykazano, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAL/BDM w postaci piany a preparatami złożonymi w postaci żelu i maści w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy służących do oceny jakości życia (DLQI, EQ-5D Index, EQ VAS, PQoL-12). Nie było również różnicy między grupą piany i żelu w zakresie szansy uzyskania istotnej klinicznie poprawy kwestionariusza DLQI. W grupie piany istniała jednak istotnie statystycznie większa szansa uzyskania wyniku od 0 do 1 w kwestionariuszu DLQI, który oznacza brak upośledzenia jakości życia. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że wyjściowy wynik kwestionariusza DLQI u pacjentów w badaniu PSO-ABLE wynosił średnio 7-8 punktów, co interpretuje się jako umiarkowany wpływ na życie pacjenta. Ponadto u pacjentów z grupy piany istotnie statystycznie częściej raportowano brak problemów w domenie ból/dyskomfort po 4 tygodniach leczenia oraz w domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO specyficznych dla łuszczycy, tj. pewność siebie i podrażnienie skóry po 12 tygodniach leczenia.

Szansa uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (CAL/BDM piana vs CAL/BDM żel, jak również CAL/BDM piana vs CAL/BDM maść). Warto zwrócić uwagę na fakt, że był to pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach. Jedyne w przypadku szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie piany niż w grupie żelu po 12 tygodniach leczenia. Ponadto w badaniu PSO-ABLE wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania 50- i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI po 12 tygodniach leczenia w grupie piany w porównaniu do żelu (choć zmiana wyniku kwestionariusza mierzona za pomocą zmiennej ciągłej nie różniła się istotnie statystycznie między grupami). Analogicznie, jak w przypadku wyjściowej wartości kwestionariusza DLQI, średnia wartość początkowa wskaźnika mPASI była stosunkowo niska w obu badaniach (PSO-ABLE i Koo 2016) i wynosiła około 7 punktów

Spśród punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia świądu i oceny bezsenności spowodowanej świądem jedynie w przypadku 70-procentowej redukcji nasilenia świądu wykazano istotnie statystycznie większą szansę w grupie piany niż w grupie żelu.

Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie piany niż w grupie żelu należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, niedobór wit. D, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd, a także inne zdarzenia dotyczące układu pokarmowego, oddechowego, skóry oraz objawów grypopodobnych. W badaniu Koo 2016 stwierdzono jedno działanie niepożądane leku dotyczące świądu w miejscu aplikacji oraz zdarzenia niepożądane, wśród których najliczniej występował wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu. W żadnym z analizowanych badań u pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane charakterystyczne dla betametazonu, takie jak zaniki skóry (wymienione w rekomendacji PTD 2012, jako jedna z głównych wad miejscowego stosowania GKS w łuszczycy zwyczajnej). Warto mieć jednak na uwadze, że okres badania był stosunkowo krótki i obejmował 12 tygodni w przypadku badania PSO-ABLE i 4 tygodnie w badaniu Koo 2016.

Główne ograniczenie analizy dotyczy braku dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo CAL/BDM w postaci piany stosowanej na innych niż skóra gładka tułowia i kończyn obszarach ciała. Jedyne badanie, w którym analizowano skuteczność piany na owłosionej skórze głowy (Lebwohl 2016) dotyczyło porównania z technologiami, które w opinii analityków nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej technologii, a więc z kalcypotriolem w pianie i betametazonem w pianie. W badaniu tym uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki w grupie CAL/BDM piana vs CAL piana dla wszystkich punktów końcowych. Również w przypadku porównania CAL/BDM piana vs BDM piana większość punktów końcowych była istotnie statystycznie lepsza w grupie piany niż komparatora (za wyjątkiem następujących parametrów: powodzenie leczenia w ocenie badacza na owłosionej skórze głowy i łącznie na owłosionej i gładkiej skórze, mPASI, mPASI-50 i mPASI-75 na owłosionej skórze głowy, ocena nasilenia świądu, zmiana wyniku kwestionariusza DLQI). Ponadto nie przedstawiono dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo CAL/BDM w postaci piany stosowanej na dłoniach i stopach, paznokciach, twarzy i w łuszczycy odwróconej. Wytyczne PTD 2012 nie zalecają stosowania CAL/BDM w fałdach skórnych i na twarzy, a zgodnie z ChPL należy unikać stosowania CAL/BDM w postaci opatrunków okluzyjnych (w łuszczycy dłoni i stóp). Jednocześnie wnioskowane wskazanie dotyczy „leczenia miejscowego łuszczycy zwyczajnej u dorosłych” a więc nie precyzuje gdzie ma być zlokalizowana łuszczycy aby zastosować leczenie produktem Enstilar w przypadku objęcia go refundacją.

Ponadto nie przeprowadzono porównania dla skuteczności CAL/BDM piany w porównaniu do GKS innych niż betametazon w pianie (silny kortykosteroid) stosowanych miejscowo w łuszczycy, a więc do hydrokortyzonu (słaby kortykosteroid), oraz do mometazonu (średnio silny kortykosteroid), flutykazonu (silny kortykosteroid) i klobetazolu (bardzo silny kortykosteroid). W opinii ekspertów klinicznych to właśnie glikokortykosteroidy stosowane miejscowo są najczęściej stosowane w terapii łuszczycy zwyczajnej. Zgodnie z wytycznymi PTD 2012 na skórze gładkiej zaleca się stosowanie kortykosteroidów o dużej i bardzo dużej sile działania, na skórze owłosionej o średniej i dużej sile działania, w łuszczycy odwróconej i występującej na twarzy o małej i średniej sile działania, a na dłoniach i stopach oraz na paznokciach o dużej sile działania.

Warto zwrócić uwagę, że dla każdego z porównań (CAL/BDM piana vs. CAL/BDM żel, jak i CAL/BDM piana vs. CAL/BDM maść) uwzględniono wyniki wyłącznie z jednego badania. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie łuszczycy populacją uczestniczącą w tych badaniach jest stosunkowo nieduża. Nie odnaleziono również badań na skuteczność praktyczną stosowania CAL/BDM w postaci piany, ani badań wtórnych. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu w okresie dłuższym niż 12 tygodni.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena efektywności kosztowej refundacji produktu leczniczego Enstilar (kalcypotriol + betametazon w postaci piany) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, u osób dorosłych.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Enstilar w postaci piany porównano z kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (Daivobet żel).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych ze względu na fakt, że horyzont analizy nie przekracza 1 roku.

Model

Wykorzystano model w formie drzewa decyzyjnego wykonany w programie MS Excel. W modelu założono występowanie 6 cykli leczenia, długość każdego cyklu wynosi 4 tygodnie.

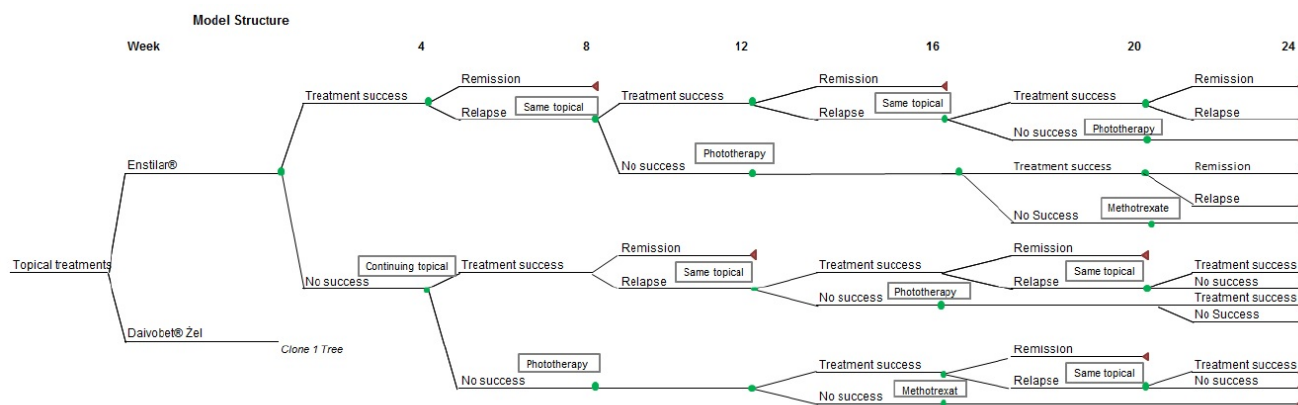
Pacjenci rozpoczynają terapię lekiem Enstilar lub Daivobet żel. W ciągu pierwszych 4 tygodni terapii mogą doświadczyć odpowiedzi na leczenie (*treatment success*) lub braku odpowiedzi na leczenie (*no success*).

W przypadku odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, pacjenci przerywają leczenie i pozostają w remisji (*remission*) lub mają nawrót choroby (*relapse*). W przypadku nawrotu w kolejnym cyklu pacjenci otrzymują to samo leczenie, jakie otrzymywali przed nawrotem. W przypadku niepowodzenia leczenia po 8 tygodniach lub w przypadku nawrotu po 8 tygodniach pacjenci otrzymują alternatywną linię terapii, tj. w pierwszej kolejności fototerapię przez 8 tygodni (2 cykle), a następnie leczenie systemowe.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie w pierwszych 4 tygodniach leczenia, pacjenci powtórnie otrzymują tą samą terapię przez kolejne 4 tygodnie. Podobnie jak w akapicie powyżej, pacjenci, u których wystąpi odpowiedź na leczenie, w kolejnych cyklach pozostają w remisji lub doświadczają nawrotu.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1 Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 12]



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie przyjęto na podstawie badania PSO-ABLE uwzględnionego w AKL, w którym bezpośrednio porównywano preparat Enstilar z żelem Daivobet. Na podstawie punktu końcowego określającego powodzenie leczenia w ocenie badacza przyjęto prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie preparatem Enstilar wynoszące 37,8% po 4 tygodniach i 44,3% po 8 tygodniach terapii. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie preparatu Daivobet żel po 4 i 8 tygodniach wynosiło odpowiednio 19,7% i 22,5%.

W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy niezależnie od zastosowanego leczenia na poziomie 20% na podstawie publikacji Bottomley 2007.

Przyjęta w modelu skuteczność fototerapii wynosi 92% i pochodzi z publikacji Al-Hammy 2014. W modelu nie uwzględniano skuteczności leczenia systemowego ze względu na to, że przy horyzoncie czasowym analizy określonym na 24 tygodnie leczenie systemowe stanowi końcowy etap terapii łuszczycy.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

Koszty nabycia leku

Cena preparatu Enstilar została przyjęta na podstawie wniosku refundacyjnego.

Ceny obydwu prezentacji leku Daivobet żel, tj. 30 i 60 g, przedstawiono na podstawie danych z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. Średni ważony koszt za gram substancji czynnej z perspektywy płatnika i wspólnej określono na podstawie procentowego udziału w sprzedaży opakowania 30 i 60 g (na podstawie danych sprzedażowych IMS za okres 10.2015-09.2016).

Średnie zużycie leków w ciągu 4-tygodniowego cyklu leczenia określono na podstawie średniego zużycia leków w badaniu PSO-ABLE.

Koszty monitorowania

W ramach leczenia miejscowego choroby odbywają ambulatoryjne wizyty kontrolne po 4 tygodniu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, po 8 tygodniach jeśli nadal nie wystąpi odpowiedź na terapię oraz w razie nawrotu choroby.

Koszt jednej porady ambulatoryjnej obliczono w oparciu o wycenę punktową świadczenia na podstawie Informatora o umowach NFZ na rok 2016, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ.

Koszty fototerapii

W ramach całkowitego kosztu fototerapii uwzględniono koszty zabiegów i koszty monitorowania w poradni dermatologicznej (na podstawie wyceny punktowej NFZ za rok 2016).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2014 roku zalecają wykonanie 3 zabiegów tygodniowo, w związku z czym w ramach 1 cyklu założono wykonanie 12 zabiegów. Zalecana jest także kontrola

dermatologiczna co 8-10 zabiegów. Przy założeniu 12 zabiegów na cykl liczbę wizyt w jednym cyklu oszacowano na 1,33.

Koszty leczenia systemowego

Uwzględniono koszty acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu. Średni ważony koszt leczenia systemowego w 1 cyklu obliczono przyjmując dawkowanie preparatów zgodne z odpowiednimi ChPL, średni ważony koszt za 1 mg substancji czynnej na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych oraz procentowy udział poszczególnych substancji w terapii systemowej.

Użyteczności stanów zdrowia

Zestawy użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o wyniki pomiaru jakości życia wśród pacjentów badania PSO-ABLE.

W analizie podstawowej w obydwu grupach przyjęto takie same wyjściowe wartości użyteczności (na podstawie wyników pacjentów leczonych preparatem Enstilar). Jako wartość podstawową użyteczności przyjęto średnią wartość wyjściową w grupie odpowiadającej na leczenie, tj. 0,79. Do wyznaczenia użyteczności związanej z odpowiedzią wykorzystano różnice między wartością wyjściową, a wartościami osiągniętymi po 4 tygodniach terapii. Dla chorych odpowiadających na leczenie przyjęto wartość 0,91, a dla chorych nieodpowiadających na terapię – 0,87.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Enstilar	Daivobet żel	Enstilar	Daivobet żel
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	41 911		73 379	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Enstilar w miejsce żelu Daivobet jest droższe, ale skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Enstilar vs Daivobet żel wyniósł 41 911 zł/QALY z perspektywy NFZ i 73 379 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie 130 002 zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 226,12 zł z perspektywy NFZ i 192,50 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

¹ 130 002 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany następujących parametrów:

- Zmianę poziomu odpłatności z 30% na 50%
- Ocenę skuteczności terapii według punktu końcowego powodzenie leczenia w ocenie pacjenta
- Minimalny i maksymalny wariant kosztów fototerapii
- Minimalny i maksymalny wariant kosztów leczenia systemowego
- Użyteczności stanów zdrowia
 - Jako wartość wyjściową w obu ramionach przyjęto wartość wyjściową dla grupy leczonej preparatem Enstilar, tj. 0,79. Następnie obliczono różnice pomiędzy wartością wyjściową i wartościami użyteczności po 8 tygodniach terapii dla grupy, w której uzyskano i nie uzyskano odpowiedzi w ramieniu preparatu Daivobet żel. Wartości te dodano do wartości wyjściowej użyteczności dla grupy leczonej preparatem Enstilar. W konsekwencji jako wartość użyteczności w grupie odpowiadającej na leczenie przyjęto wartość 0,89, a dla chorych nieodpowiadających na terapię – 0,83).

Największe zmiany wartości ICUR dla obydwu perspektyw występowały przy założeniach:

- Maksymalnych kosztów fototerapii – obniżenie ICUR o 62% z perspektywy NFZ i 36% z perspektywy wspólnej;
- Minimalnych kosztów fototerapii – ICUR wzrósł o 31% z perspektywy NFZ i o 18% z perspektywy wspólnej;
- Przyjęcia alternatywnego zestawu użyteczności – obniżeniem ICUR o 33% zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR ma założenie zmian w kosztach leczenia systemowego. Przyjęcie wariantu minimalnych kosztów tego typu terapii wiąże się ze wzrostem ICUR o 4% z perspektywy NFZ i 3% z perspektywy wspólnej. Z kolei przy wariacie maksymalnym tej kategorii kosztów wartość ICUR maleje odpowiednio o 4% i 3% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej.

Zmiana źródła danych o skuteczności terapii na powodzenie leczenia w ocenie pacjenta skutkowała obniżeniem ICUR o 12% z perspektywy NFZ i o 6% z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wszystkich komparatorów uwzględnionych w pozostałych częściach raportu. W AE jako komparatora nie uwzględniono m. in. kosztów wynikających ze stosowania preparatów zawierających gl kokortykosteroidy w monoterapii, w tym klobetazol, będącymi jednymi z najczęściej stosowanych substancji w terapii łuszczycy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatora – żelu Daivobet, została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny wykonany w ramach AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, powołał się natomiast na przegląd użyteczności stanów zdrowia w łuszczycy przeprowadzonego w ramach innej analizy ekonomicznej ocenianej w AOTMiT w 2015 roku (nr 99/2015). Ostatecznie przyjęto wartość użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania PSO-ABLE.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii preparatem Enstilar w postaci piany z lekiem Daivobet w postaci żelu. Przyjęcie takiego komparatora jest zgodne z wytycznymi oraz opiniami ekspertów, aczkolwiek należy podkreślić fakt występowania rozbieżności z komparatorami uwzględnionymi w pozostałych przedstawionych analizach HTA (AKL i BIA).

Jako komparatora nie uwzględniono jednak żadnego z preparatów zawierających glikokortykosteroid, które wskazane są w terapii miejscowej łuszczycy zwyczajnej, a ponadto znajdują się w wykazie leków refundowanych (hydrokortyzon, klobetazol, mometazon, flutykazon). Należy również zauważyć, że prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc oraz ██████████ wskazują preparaty zawierające glikokortykosteroidy jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną.

Zalecany czas trwania terapii miejscowymi preparatami skojarzonymi kalcyotropoliu i betametazonu wynosi 4 tygodnie dla Enstilaru i 4 do 8 tygodni dla żelu Daivobet. W związku z powyższym przyjęcie przez wnioskodawcę cyklu o długości 4 tygodni uznano za prawidłowe. Analitycy nie zgłaszają również zastrzeżeń do przyjętego 24-tygodniowego horyzontu czasowego.

W modelu nie uwzględniono skuteczności kolejnych linii leczenia łuszczycy, tj. leczenia ogólnego, w tym leczenia biologicznego, które stanowi dalszą linię leczenia łuszczycy. W odnalezionej analizie ekonomicznej Freeman 2011 przeprowadzonej w populacji chorych na łuszczycę w Wielkiej Brytanii leczenie biologiczne uwzględniano dopiero na końcu dwuletniego horyzontu. Z kolei w analizie Bottomley 2007 przeprowadzonej w populacji chorych na łuszczycę w Szkocji w jednorocznym horyzoncie, wartości skuteczności leczenia, kosztów oraz zestawów użyteczności przyjęto jedynie dla terapii miejscowej oraz fototerapii. W związku z powyższym, założenie o nieprzyjęciu w modelu założeń dotyczących skuteczności leczenia ogólnego jest w opinii analityków uzasadnione.

Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że przedstawiony przez wnioskodawcę model jest nieprzejrzysty w zakresie obliczeń wykonanych w ramach analizy wrażliwości (w szczególności zawiera dane, które nie zostały opisane w ramach analizy ekonomicznej przygotowanej na potrzeby oceny w AOTMiT, takie jak inne niż opisane warianty analizy ekonomicznej, inne dane wejściowe, w tym część przedstawiona została w koronach szwedzkich i koronach norweskich). Model nie umożliwia również weryfikacji obliczeń ceny progowej w analizie podstawowej i analizie wrażliwości. W modelu przedstawiono wyłącznie wynik obliczeń ceny progowej, natomiast nie przedstawiono obliczeń. W szczególności cena progowa nie została wyznaczona w oparciu o zależność liniową między ceną,

a wynikiem ICUR, jak wyjaśniono w uzupełnieniu wymagań minimalnych. Mimo tego wyniki obliczeń na podstawie zależności liniowej znajdują się w dostarczonym modelu, co zaburza jego przejrzystość i utrudnia weryfikację.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe w zakresie skuteczności terapii i średniego zużycia leków pozyskano z badania PSO-ABLE bezpośrednio porównującego preparat Enstilar z żelem Daivobet. Warto zwrócić uwagę na fakt, że średnie maksymalne tygodniowe zużycie preparatu Enstilar obliczone przez analityków na podstawie ChPL znacznie odbiega od średniego tygodniowego zużycia w badaniu PSO-ABLE. Zgodnie z ChPL maksymalne tygodniowe zużycie może wynieść 105 g, podczas gdy w badaniu PSO-ABLE wyniosło ono 23,6 g (SD=19,1). W ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu wielkości tygodniowego zużycia preparatu na wynik analizy ekonomicznej. W analizie wrażliwości nie testowano również wpływu na wynik AE górnej i dolnej wartości przedziału ufności dla skuteczności leczenia w ocenie badacza z badania PSO-ABLE, a jedynie wariant, w którym przyjęto skuteczność wnioskowanego leku na podstawie punktu końcowego powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w raporcie badania PSO-ABLE, odsetek pacjentów którzy uzyskali odpowiedź na leczenie po 8 tygodniach, obejmuje zarówno pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po 4 tygodniach i pozostają w remisji, jak i tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a dopiero w trakcie drugiego cyklu terapii. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił schemat obliczeń w zakresie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach terapii, a dopiero w trakcie drugiego cyklu leczenia. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do metodyki obliczeń wnioskodawcy w tym zakresie.

Wnioskodawca w uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych nie przeprowadził przeglądu systematycznego w zakresie użyteczności stanów zdrowia, a jedynie odwołał się do źródła wtórnego, przeglądu użyteczności stanów zdrowia w łuszczycy przeprowadzonego w ramach innej analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 99/2015 („Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”). Wnioskodawca powołał się także na odnaleziony dodatkowo przegląd systematyczny bazowych wartości użyteczności chorych z łuszczycą (Moller 2015). Wartości bazowe użyteczności w przeglądzie Moller 2015 zawierały się w przedziale 0,52-0,9, z kolei średnia wartość wyjściowa z badań zakwalifikowanych do przeglądu w zleceniu AOTMiT 99/2015 to 0,6. Wartość bazowa użyteczności w modelu mieści się w zakresie użyteczności z przeglądu Moller 2015 i jednocześnie jest mniejsza niż uśredniona wartość z przeglądu AOTMiT 99/2015. Należy zauważyć, że wartość użyteczności w raporcie AOTMiT 99/2015 dotyczyła pacjentów z łuszczycą ciężką.

Ostatecznie wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wartości użyteczności pochodzące z badania PSO-ABLE. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do tego postępowania, ponieważ było to jedyne badanie, w którym oceniano jakość życia pacjentów stosujących terapię preparatem Enstilar. Jednocześnie w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i jej braku w modelu przyjęto użyteczności stanu zdrowia takie same dla leku Enstilar i dla komparatora. W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami jakości życia pacjentów z grupy CAL/BDM piana w stosunku do CAL/BDM żel (omówionych w rozdziale 4.2.1. analizy) założenie takie należy uznać za uzasadnione. Analitycy zwracają jednak uwagę na większą niż wyjściowa wartość użyteczności mimo braku odpowiedzi na leczenie. Zdaniem analityków zmienna ta powinna zostać przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

Koszty nabycia leku Daivobet uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. Dane te są zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 lutego 2017 r. obowiązującym na dzień przygotowywania analizy weryfikacyjnej. We wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Daivobet żel, który był oceniany w Agencji w 2014 roku wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, stąd przypuszczenie Agencji, że rzeczywiste koszty tego produktu leczniczego są prawdopodobnie niższe niż to wynika z Obwieszczenia. Wnioskodawca odmówił jednak uwzględnienia rzeczywistego kosztu terapii preparatem Daivobet żel, powołując się w uzupełnieniu wymagań minimalnych na brak dostępu do referencji wskazujących na charakterystykę i wielkość instrumentu dzielenia ryzyka. Należy jednak podkreślić, że podmiotem odpowiedzialnym dla preparatu Daivobet żel jest wnioskodawca niniejszej analizy.

W zakresie kosztów leczenia systemowego, w modelu wnioskodawca założył średnią stosowaną dawkę acytretyny jako 37,5 mg/dzień, podając równocześnie informację że jest to dawka równoważna dla DDD tej substancji. DDD dla acytretyny zgodnie z danymi WHO wynosi jednak 35 mg/d, nie 37,5 mg/d.

Należy zwrócić uwagę, że analizie wrażliwości nie uwzględniono scenariusza, w którym wnioskowana technologia znajdzie się w tej samej grupie limitowej co komparator. Wnioskodawca w uzupełnieniu analiz względem

wymagań minimalnych nie poszerzył analizy wrażliwości o powyższy parametr, a brak uwzględnienia tego rodzaju scenariusza wyjaśnił powołując się na istnienie jego zdaniem podstaw dla utworzenia osobnej grupy limitowej. Analitycy uznali jednak za zasadne wykonanie obliczeń własnych, które wykazały, że przyjęcie założenia o umieszczeniu preparatu Enstilar w tej samej grupie limitowej co Daivobet żel wiąże się z uzyskaniem ujemnej wartości współczynnika ICUR, tj. mniejszym kosztem, a jednocześnie większą skutecznością z perspektywy NFZ. Z perspektywy wspólnej założenie wspólnej grupy limitowej dla leków Enstilar i Daivobet żel skutkuje obniżeniem ICUR o 851 zł w stosunku do wartości ICUR obliczonej przez wnioskodawcę i pozostaje poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, że walidację wewnętrzną modelu wykonano poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m. in. wartości zerowych. Do analizy nie dołączono jednak raportu z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej.

Nie przeprowadzono analizy konwergencji, ze względu na nieodnalezienie w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych porównujących leczenie preparatem Enstilar z preparatem Daivobet. Nie przeprowadzono również walidacji zewnętrznej modelu, ponieważ nie odnaleziono badań oceniających skuteczność leku Enstilar w dłuższej perspektywie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji obliczyli wartości ICUR dla scenariusza, w którym preparat Enstilar znalazłby się w tej samej grupie limitowej co Daivobet żel. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – obliczenia własne Agencji

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Enstilar	Daivobet żel	Enstilar	Daivobet żel
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
ICUR [zł/QALY]		-3 125		72 528

Oszacowany ICUR dla porównania Enstilar vs Daivobet żel wyniósł -3 125 zł/QALY z perspektywy NFZ. Z kolei z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 72 528 zł/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie 130 002 zł).

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Enstilar z preparatem Daivobet żel. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora – kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu.

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie badania uwzględnionego w AKL (PSO-ABLE). Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej. Na główną uwagę zasługuje fakt, że w badaniu PSO-ABLE oceniano skuteczność wnioskowanego leku wyłącznie na skórze gładkiej tułowia i kończyn. Zaimplementowane w modelu dane nie dotyczą zatem owłosionej skóry głowy, którą obejmuje wnioskowane wskazanie.

Ograniczenie analizy stanowi nieuwzględnienie jako komparatora glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo w leczeniu łuszczycy. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzasadnił brak porównania preparatu Enstilar z GKS faktem, że tego typu porównanie opierałoby się wyłącznie na wynikach porównania pośredniego. Takie porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w analizie ekonomicznej do zlecenia AOTMiT nr 48/2014 „Daivobet żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu 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”. Ostatecznie jednak w powyższej analizie wnioskodawca dokonał porównywania opłacalności terapii preparatem Daivobet żel ze steroidami refundowanymi w Polsce jedynie w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej. W modelu zastosowano utworzony sztucznie na potrzebę analizy komparator „steroid” cechujący się danymi kosztowymi dla produktów leczniczych zawierających hydrokortyzon (słaby kortykosteroid), a wynikami zdrowotnymi dla produktów zawierających klobetazol (bardzo silny kortykosteroid). W powyższej AWA analitycy zwrócili uwagę na konieczność zachowania ostrożności przy interpretacji tego typu wyników. Współczynnik ICUR w analizie z perspektywy NFZ wyniósł 11 015 zł/QALY w wariancie bez RSS. Z kolei przy uwzględnieniu wariantu RSS, Daivobet żel okazał się terapią dominującą, czyli tańszą i bardziej skuteczną (ICUR wyniósł -9 591 zł/QALY) niż „steroid”.

Nie przeprowadzono również probabilistycznej analizy wrażliwości, co stanowi wymaganie zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi HTA 2016. Analiza probabilistyczna pozwoliłaby lepiej oszacować prawdopodobieństwo opłacalności terapii. Wnioskodawca nie przeprowadził także analizy wrażliwości dla scenariusza, w którym preparat Enstilar znalazłby się w tej samej grupie limitowej co Daivobet żel. Należy mieć na uwadze, że założenie o utworzeniu nowej grupy limitowej dla leku Enstilar jest założeniem niepewnym, które znacząco wpływa na wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ. Z obliczeń własnych Agencji wynika, że przyjęcie założenia o umieszczeniu preparatu Enstilar w tej samej grupie co Daivobet żel wiązało się z uzyskaniem ujemnej wartości współczynnika ICUR w przypadku analizy wykonanej z perspektywy NFZ, co oznacza, że uzyskanie dodatkowego roku życia w zdrowiu w przypadku terapii lekiem Enstilar wiązałoby się z oszczędnością dla płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej wartość ICUR była podobna niezależnie od przyjętego założenia dotyczącego grupy limitowej, do której zostanie włączony Enstilar w przypadku objęcia go refundacją.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), które są związane z finansowaniem ze środków publicznych preparatu złożonego zawierającego kalcypotriol i betametazon w postaci piany (Enstilar) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej u dorosłych w ramach refundacji aptecznej za odpłatnością 30%.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym terapia preparatem Enstilar nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków płatnika publicznego terapii lekiem Enstilar w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością 30%.

Założono, że wzrost sprzedaży preparatu Enstilar będzie odbywał się kosztem innych leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy (Daivobet żel oraz kortykosteroidy do stosowania miejscowego – klobetazol, flutykazon, mometazon i hydrokortyzon), a wprowadzenie refundacji tego leku nie spowoduje wzrostu łącznej sprzedaży leków obecnie refundowanych w miejscowej terapii łuszczycy.

W scenariuszu podstawowym przyjęto, że docelowa sprzedaż produktów Daivobet żel i Enstilar w Polsce będzie równa średniej sprzedaży produktów CAL/BDM w 6 krajach europejskich (na podstawie danych za okres październik 2015 – wrzesień 2016 i wyniesie około 16,6 mln g. Docelowy poziom sprzedaży osiągnięty zostanie w drugim roku analizy, natomiast w pierwszym roku rozpowszechnienie wyniesie 83% (współczynnik obliczono na podstawie danych sprzedażowych dla produktów CAL/BDM z Czech).

W scenariuszu minimalnym przyjęto docelowy poziom refundacji wynoszący 15,9 mln g na podstawie danych sprzedażowych z Grecji (ze względu na zbliżony poziom refundacji do polskiego, tj. 75%). Z kolei w scenariuszu maksymalnym przyjęto docelowy poziom sprzedaży wynoszący około 20 mln g na podstawie średniej wartości sprzedaży produktów zawierających CAL/BDM w krajach o PKB zbliżonym do Polski, tj. Słowacji, Grecji i Portugalii. Ponadto wykonano oszacowania wpływu na budżet w dwóch dodatkowych scenariuszach analizy wrażliwości, tj. przy założeniu odpłatności 50% i oddzielnej grupy limitowej a także przy założeniu odpłatności 30% i wspólnej grupy limitowej z obecnie refundowanym produktem Daivobet żel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową, u której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dzieląc wartość prognozowanej sprzedaży preparatu Enstilar w gramach przez średnie roczne zużycie tego leku w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Średnie zużycie leku na pacjenta obliczono na podstawie proporcji zużycia preparatów CAL/BMD w postaci piany, żelu i maści w badaniach klinicznych oraz średniego rocznego zużycia CAL/BMD w postaci żelu i maści odnotowanego w Danii w 2012 roku.

Koszty

W modelu uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne w postaci kosztów leków.

W odróżnieniu od analizy ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet uwzględniono także koszty pozostałych leków refundowanych stosowanych w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej, tj. glikokortykosteroidów. Dane kosztowe dla leków refundowanych pozyskano z Obwieszczenia MZ.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	395 205 – 596 896*	
	252 666**	
	340 687***	358 734***
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	24 133	31 576

*na podstawie danych epidemiologicznych

**na podstawie danych o aktualnym zużyciu leków refundowanych

***na podstawie prognozy sprzedaży leków refundowanych

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii preparatem Enstilar w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 8,0 milionów złotych, a w drugim roku o ok. 9,9 miliona złotych. Z kolei z perspektywy wspólnej w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 10,8 miliona złotych, a w drugim roku o 13,3 miliona złotych.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	26 041 783	30 040 273	43 109 963	49 035 342
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	34 070 716	39 978 088	53 913 401	62 381 811
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	8 028 943	9 937 815	10 803 438	13 346 469

* koszty leczenia pozostałymi lekami stosowanymi miejscowo w terapii łuszczycy

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szacowane liczebności populacji obarczone są dużym ryzykiem niepewności. Ostatecznie wnioskodawca oszacował wiekość populacji na podstawie danych sprzedażowych preparatów zawierających CAL/BDM w innych krajach europejskich oraz prognozowanej w ramach AWB dla leku Daivobet żel 2014 wielkości sprzedaży preparatu Daivobet żel.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca prognozuje, że równowaga na rynku zostanie osiągnięta w drugim roku od objęcia refundacją wnioskowanego produktu. Ponadto 2 lata jest to czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Założenia przyjęte w AWB obejmują stworzenie dla preparatu Enstilar oddzielnej grupy limitowej, co stanowi założenie niepewne. Ceny leków przyjęto w oparciu o obowiązujące na czas przygotowywania analizy Obwieszczenia MZ. Nie uwzględniono rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet, tj. nie uwzględniono obowiązującego RSS.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W AWB nie uwzględniano przejęcia przez preparat Enstilar udziałów w rynku od nierefundowanej maści Daivobet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Komparatory przyjęte w AWB są odmienne od przyjętych w AE i AKL. W AWB wnioskodawca w strukturze analizowanego rynku leków uwzględnił w analizie udział glikokortykosteroidów, które nie zostały wzięte pod uwagę w AE i jednocześnie nie uwzględnił przejęcia przez preparat Enstilar udziałów w rynku od maści Daivobet. Analitycy nie zgłaszają innych zastrzeżeń do komparatorów uwzględnionych w AWB.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskodawca szacował aktualną i przewidywaną sprzedaż na podstawie komunikatów DGL NFZ oraz danych sprzedażowych IMS. Dla preparatu Daivobet żel nie uwzględniono danych refundacyjnych ze względu na fakt, że znajduje się on na liście refundacyjnej od listopada 2016. Z kolei prognozowane przejęcie udziału preparatu Enstilar od żelu Daivobet szacowano wykorzystując proporcję sprzedaży żelu Daivobet i żelu Xamiol w stosunku do maści Daivobet w okresie 10.2015-09.2016 według danych sprzedażowych IMS. Założono, że taka sama proporcja będzie obserwowana między postaciami piany i żelu CAL/BMD. Należy jednak zauważyć, że leki Daivobet maść i żel Xamiol są preparatami nierefundowanymi.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Założenia dotyczące rocznej wiekości dostaw są za małe w stosunku do wartości przewidywanej rocznej sprzedaży w scenariuszu maksymalnym
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca argumentuje kwalifikację preparatu Enstilar do nowej grupy limitowej ze względu na dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do preparatu Daivobet żel, obserwowanego w badaniu PSO-ABLE. Należy jednak zauważyć, że istotnych statystycznie różnic w grupach stosujących preparat Enstilar i Daivobet żel nie obserwowano w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, co zostało skomentowane w rozdziale 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ innych sposobów finansowania leku Enstilar na wydatki NFZ. Przeprowadzono także analizę scenariusza minimalnego i maksymalnego w odniesieniu do wielkości docelowej sprzedaży preparatów Enstilar i Daivobet żel.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, tj. ok. 24 tys. osób w 1 roku refundacji i ok. 32 tys. w drugim jest znacznie mniejsza od szacunków przedstawionych przez ekspertów klinicznych. Należy jednak zauważyć, że oszacowania przedstawione przez ekspertów są rozbieżne. Dr hab. n. med. Joanna Maj wskazuje 40 tys.-60 tys. rocznie, dr n. med. Alina Jankowska Konsur 80 tys. – 100 tys., a prof. dr hab. Anna Wojas Pelc 100 tys.-150 tys.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca przyjął inne założenia dotyczące zużycia preparatów Enstilar i Daivobet niż w analizie ekonomicznej. W AE średnie zużycie leków w ciągu 1 cyklu leczenia przyjęto na podstawie badania PSO-ABLE. Z kolei w AWB w obliczeniu średniego rocznego zużycia w przeliczeniu na jednego pacjenta uwzględniono proporcję zużycia preparatów CAL/BMD w postaci piany, żelu i maści z badań PSO-ABLE i Koo 2016 oraz rocznego zużycia CAL/BMD w postaci żelu i maści odnotowanego w Danii. W analizie wrażliwości nie testowano wpływu przyjętych założeń średniego zużycia produktu Enstilar i Daivobet żel na wyniki AWB. Ostatecznie jednak wpływ na budżet obliczono na podstawie danych sprzedażowych, w związku z czym powyższe założenia o średnim zużyciu CAL/BMD nie wpływają na wielkość oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego, a jedynie na oszacowanie populacji w związku z czym nie stanowią ograniczenia analizy.

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę opierają się na danych sprzedażowych preparatów zawierających CAL/BMD w innych krajach europejskich. Główna niepewność w modelu dotyczy wielkości refundacji preparatu Daivobet żel. Preparat ten został objęty refundacją w listopadzie 2016. W momencie przygotowywania analizy dostępne były dane DGL za okres do sierpnia 2016. W związku z powyższym wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie prognozowaną sprzedaż preparatu Daivobet żel, co obarczone jest niepewnością.

Niepewność oszacowań dotyczyła także dynamiki przejęcia udziałów od Daivobet żel przez Enstilar. Wnioskodawca oszacował ten parametr na zasadzie analogii z przejęciem udziałów przez żele Daivobet i Xamiol od Daivobetu w postaci maści na podstawie danych sprzedażowych IMS z rynku polskiego. Należy jednak zauważyć, że maść Daivobet w momencie wprowadzenia refundacji dla preparatu Daivobet żel była preparatem nier refundowanym. Z kolei w obecnej sytuacji lek Enstilar będzie przejmował udziały w rynku zarówno od objętego refundacją żelu Daivobet, ale i od nier refundowanej maści Daivobet, co nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę.

Przy szacowaniu wielkości sprzedaży preparatów zawierających glikokortykosteroidy, wnioskodawca korzystał z danych NFZ. Ta grupa leków stosowana jest także w innych wskazaniach, dlatego tego typu postępowanie należy uznać za konserwatywne i nie zaniżające populacji pacjentów z łuszczycą stosujących refundowaną terapię miejscową. Podczas przygotowywania analizy niedostępne były dane refundacyjne dla zawierającego mometazon preparatu Momecutan, objętego refundacją we wrześniu 2016. Jego prognozowaną sprzedaż wnioskodawca oszacował na podstawie sprzedaży innych niż Momecutan leków z mometazonem w postaci do stosowania na skórę refundowanych w latach 2012-2013.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Enstilar w ramach wspólnej grupy limitowej z lekiem Daivobet żel i przy założeniu poziomu odpłatności 30% wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o 6,3 miliona złotych w pierwszym roku i 7,7 miliona w drugim roku. Wydatki te są mniejsze o 1,7 miliona złotych w roku pierwszym i o 2,3 miliona złotych w roku drugim w porównaniu z wariantem podstawowym.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Enstilar w ramach nowej grupy limitowej i poziomie odpłatności 50% wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o 5,3 miliona złotych w pierwszym roku i 6,3 miliona w drugim roku. Wydatki te są mniejsze o 2,8 miliona złotych w roku pierwszym i o 3,6 miliona złotych w roku drugim w porównaniu z wariantem podstawowym.

W scenariuszu minimalnym (docelowy poziom sprzedaży produktów CAL/BDM przyjęto na podstawie danych sprzedażowych z Grecji) podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji preparatu Enstilar spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 6,7 miliona złotych w pierwszym roku oraz o 8,3 miliona złotych w roku drugim. W wariantcie maksymalnym (docelowy poziom sprzedaży przyjęto na podstawie średniej wartości sprzedaży produktów zawierających CAL/BDM w krajach o PKB zbliżonym do Polski, tj. Słowacji, Grecji i Portugalii) wydatki NFZ w pierwszym roku wzrosną o 14,1 miliona złotych, a w drugim o 17,3 miliona złotych.

W tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne z perspektywy NFZ dla scenariuszy analizowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [zł]	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy	8 028 943	9 937 815
Odpłatność 30% w ramach wspólnej grupy limitowej z żelem Daivobet	6 305 001	7 682 246
Odpłatność 50% w ramach oddzielnej grupy limitowej	5 251 241	6 303 522
Wariant minimalny	6 663 947	8 293 252
Wariant maksymalny	14 118 136	17 274 204

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W celu zobrazowania kosztów dla pacjenta terapii produktem leczniczym Enstilar w porównaniu do innych opcji terapeutycznych analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Wysokość dopłaty pacjenta jest różna w zależności od scenariusza analizy.

Poniżej przedstawiono cenę za opakowanie produktu leczniczego Enstilar (przy założeniu wspólnej oraz oddzielnej grupy limitowej z lekiem Daivobet żel), cenę za 1 gram substancji oraz koszt leczenia preparatem Enstilar i Daivobet żel przy założeniu średniego tygodniowego zużycia zgodnie z badaniem PSO-ABLE (23,6 g dla leku Enstilar i 16,5 g dla preparatu Daivobet żel) i zalecanej długości terapii zmian na skórze gładkiej na podstawie ChPL (4 tygodnie dla preparatu Enstilar i 8 tygodni dla Daivobet żel).

Obliczono także średnie koszty terapii GKS stosowanymi miejscowo w zależności od zalecanego przez ChPL czasu terapii. Średnie dzienne zużycie GKS stosowanych miejscowo przyjęto zgodnie z AWA 97/2016 do zlecenia AOTMiT dla leku Momecutan we wskazaniu leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry reagujących na miejscowe leczenie glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Zalecany czas terapii i liczbę podań w ciągu dnia pozyskano z ChPL dla preparatów hydrokortyzonu, klobetazolu, flutykazonu i mometazonu.

Tabela 32. Cena preparatu Enstilar przy założeniu różnych sposobów finansowania

Sposób finansowania	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	CD [zł]	Dopłata NFZ [zł]	WDŚ [zł]
Oddzielna grupa limitowa i odpłatność 30%							

Sposób finansowania	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	CD [zł]	Dopłata NFZ [zł]	WDS [zł]
Wspólna grupa limitowa z Daivobet żel i odpłatność 30%							

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, CD – cena detaliczna, WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 33. Cena preparatu Daivobet żel 30 ml i 60 ml

Prezentacja leku	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	CD [zł]	Dopłata NFZ [zł]	WDS [zł]
Daivobet żel, 30 ml	72,36	75,98	84,03	88,08	58,82	29,26
Daivobet żel, 60 ml	144,72	151,96	168,06	168,06	117,64	50,42

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, CD – cena detaliczna, WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 34. Dawkowanie GKS

Substancja czynna	Ilość GKS na jedną aplikację [g]	Liczba podań w ciągu dnia	Zalecany czas terapii [dni]
Hydrokortyzon	2,25	2,5	21
Klobetazol		1,5	28
Flutykazon		1,5	28
Mometazon		1	21

Tabela 35. Koszt 1 g preparatów zawierających CAL/BDM oraz GKS z perspektywy NFZ i pacjenta

Produkt leczniczy/substancja czynna	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa pacjenta [zł]
Enstilar – przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatność 30%		
Enstilar – przy założeniu wspólnej grupy limitowej z Daivobet żel i odpłatność 30%		
Daivobet żel	1,96	0,94
Hydrokortyzon*	0,15	0,16
Klobetazol*	0,22	0,24
Flutykazon*	0,22	0,52
Mometazon*	0,22	0,24

*Koszt preparatów glikokortykosteroidowych w leczeniu miejscowym łuszczyca zwyczajnej w przeliczeniu na 1 g, ważony udziałem w refundacji za okres 09.2015-08.2016 r.

Zgodnie z obliczeniami Agencji przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatności 30% koszt 4-tygodniowej terapii lekiem Enstilar jednego pacjenta z perspektywy pacjenta wyniesie [redacted]. Koszt terapii będzie wtedy o [redacted] niż w przypadku leczenia żelem Daivobet i większy niż leczenie preparatami GKS – o [redacted] w przypadku flutykazonu, [redacted] dla klobetazolu, [redacted] dla hydrokortyzonu i o [redacted] dla mometazonu.

Z perspektywy pacjenta terapia lekiem Enstilar przy założeniu wspólnej grupy limitowej z żelem Daivobet będzie kosztowała [redacted]. Będzie wówczas o [redacted] niż leczenie preparatem Daivobet żel i droższa niż leczenie preparatami GKS – [redacted] w przypadku flutykazonu, [redacted] dla klobetazolu, [redacted] dla hydrokortyzonu oraz [redacted] dla mometazonu.

Tabela 36. Koszt terapii 1 pacjenta poszczególnymi opcjami terapeutycznymi – perspektywa pacjenta

Produkt leczniczy/substancja czynna	Perspektywa pacjenta [zł]	Różnica w porównaniu do:	
		Enstilar – przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatność 30%	Enstilar – przy założeniu wspólnej grupy limitowej z Daivobet żel i odpłatność 30%
Enstilar – przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatność 30%	██████	-	-
Enstilar – przy założeniu wspólnej grupy limitowej z Daivobet żel i odpłatność 30%	██████	-	-
Daivobet żel	124,08	██████	██████
Hydrokortyzon	18,90	██████	██████
Klobetazon	22,68	██████	██████
Flutykazon	49,14	██████	██████
Mometazon	11,34	██████	██████

Zgodnie z obliczeniami analityków koszt 4-tygodniowej terapii jednego pacjenta lekiem Enstilar z perspektywy NFZ przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatności 30% wyniesie ██████. Przy tym założeniu dotyczącym grupy limitowej terapia lekiem Enstilar będzie o ok. ██████ w porównaniu do terapii lekiem Daivobet żel i ██████ droższa od terapii GKS.

Przy założeniu wspólnej grupy limitowej z preparatem Daivobet żel, z perspektywy NFZ koszt terapii lekiem Enstilar wyniesie ██████. Z perspektywy NFZ koszt ten będzie tańszy o ██████ od leczenia preparatem Daivobet żel i większy w porównaniu z leczeniem preparatami GKS – o ██████ w przypadku flutykazonu i klobetazonu, ██████ w przypadku hydrokortyzonu i ██████ w przypadku mometazonu.

Tabela 37. Koszt terapii 1 pacjenta poszczególnymi opcjami terapeutycznymi – perspektywa NFZ

Produkt leczniczy/substancja czynna	Perspektywa NFZ [zł]	Różnica w porównaniu do:	
		Enstilar – przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatność 30%	Enstilar – przy założeniu wspólnej grupy limitowej z Daivobet żel i odpłatność 30%
Enstilar – przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatność 30%	██████	-	-
Enstilar – przy założeniu wspólnej grupy limitowej z Daivobet żel i odpłatność 30%	██████	-	-
Daivobet żel	258,72	██████	██████
Hydrokortyzon	17,72	██████	██████
Klobetazon	20,79	██████	██████
Flutykazon	20,79	██████	██████
Mometazon	10,40	██████	██████

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii preparatem Enstilar w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 8,0 milionów złotych, a w drugim roku o ok. 9,9 miliona złotych. Z kolei z perspektywy wspólnej w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 10,8 miliona złotych, a w drugim roku o 13,3 miliona złotych.

Przy założeniu dla preparatu Enstilar odpłatności 30% w ramach wspólnej grupy limitowej z lekiem Daivobet żel wydatki będą z perspektywy NFZ mniejsze o 1,7 miliona złotych w roku pierwszym i o 2,3 miliona w roku drugim w stosunku do wariantu podstawowego. Wydatki inkrementalne w takim scenariuszu wyniosą odpowiednio ok. 6,3 miliony złotych w roku pierwszym i ok. 7,7 milionów zł w roku drugim.

Zgodnie z obliczeniami analityków przy założeniu zalecanej w ChPL długości terapii, przy średnim tygodniowym zużyciu zgodnym z badaniem PSO-ABLE, koszty ponoszone przez pacjenta przy założeniu wspólnej grupy

limitowej dla preparatów Enstilar i Daivobet wyniosą [REDACTED]. Z kolei przy założeniu oddzielnej grupy dla preparatu Enstilar, koszt leczenia lekiem Enstilar wyniesie [REDACTED]. Koszt terapii lekiem Enstilar będzie zatem o ok. [REDACTED] z perspektywy pacjenta przy założeniu wspólnej grupy limitowej niż przy oddzielnej grupie limitowej dla leku Enstilar.

Wnioskodawca przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń. Należy jednak zwrócić uwagę, że ograniczenie ABW stanowi fakt, że część założeń przyjęto na podstawie obciążonych niepewnością oszacowań.

Główne ograniczenie analizy stanowi oszacowanie wielkości sprzedaży preparatów CAL/BMD (zarówno technologii wnioskowanej, jak i komparatora – Daivobet żelu). Wnioskodawca w obliczeniach łącznej przewidywanej wielkości sprzedaży produktów zawierających CAL/BDM uwzględnił dane sprzedażowe, które analitycy uznali za wiarygodne źródło do określenia populacji docelowej. Dla oszacowania wielkości sprzedaży Daivobet żelu użyto natomiast oszacowań z analizy wpływu na budżet dla leku Daivobet ocenianej w Agencji w 2014 roku, ze względu na brak polskich danych refundacyjnych dla tego leku na dzień przygotowywania analiz. Ponadto wnioskodawca oszacował dynamikę przejęcia udziałów leku Enstilar od Daivobet żel poprzez analogię do przejęcia udziałów przez żele Daivobet i Xamiol od Daivobetu w postaci maści, jednak w momencie objęcia preparatu Daivobet żel refundacją, Daivobet w postaci maści był preparatem nier refundowanym. W obecnej sytuacji lek Enstilar będzie przejmował udziały w rynku zarówno od objętego refundacją żelu Daivobet, jak i od nier refundowanej maści Daivobet, co nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę.

Ograniczeniem jest także nieuwzględnienie w analizie rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet, tj. nie uwzględnienie obowiązującego RSS. W odpowiedzi na uzupełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca poinformował o braku dostępu do charakterystyki i wielkości instrumentu dzielenia ryzyka. Analitycy zwracają jednak uwagę, iż wnioskodawcą zarówno w przypadku preparatu Enstilar, jak i żelu Daivobet stanowił ten sam podmiot odpowiedzialny.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny detalicznej leków stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie wnioskodawcy założono, że wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany objęciem refundacją produktu leczniczego Enstilar zostanie pokryty z oszczędności wynikających z wprowadzenia na listę leków refundowanych odpowiedników dla leku Humira (adalimumab) w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla adalimumabu.

W scenariuszu minimalnym, wnioskodawca założył 25% redukcję wartości refundacji adalimumabu za rok 2014 (ok. 96,7 mln zł), natomiast w scenariuszu maksymalnym, 25% redukcję wartości refundacji za rok 2015 (ok. 115,5 mln zł). W tabeli poniżej, przedstawiono proponowaną przez wnioskodawcę redukcję kosztów refundacji wg scenariusza minimalnego.

Tabela 38. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Parametr	Perspektywa NFZ [zł]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Koszty inkrementalne – scenariusz podstawowy BIA (zł)	8 028 934	9 937 815
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania wg scenariusza minimalnego (zł)	- 24 172 223	- 24 172 223
Różnica	-16 143 289	-14 234 408

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją produktu leczniczego Enstilar. W wyniku zaproponowanego rozwiązania osiągnięte zostaną dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości 16 milionów złotych w pierwszym roku analizy i 14 milionów złotych w drugim roku.

Zaproponowana redukcja kosztów przez wnioskodawcę, pozwoliłaby również na pokrycie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego w scenariuszu maksymalnym BIA (nie przedstawionym w powyższej tabeli).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Enstilar we wskazaniu leczenia łuszczycy zwyczajnej u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania,
- NHS – National Health Service – Wielka Brytania
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania,
- NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics - Irlandia
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia,
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja,
- OMH – Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care, Kanada
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy,
- GB-A – Gemein-same Bundes-aus-schuss, Niemcy
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania,
- INAMI – Institut national d’assurance maladie-invalidité – Belgia,
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia,
- GR – Gezondheidsraad – Holandia,
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia,
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania,
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia.
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency – Nowa Zelandia

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.03.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Enstilar. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 1 rekomendację negatywną. W szkockiej rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na to, że Enstilar jest kolejnym zarejestrowanym skojarzonym preparatem kalcypotriolu i betametazonu, którego stosowanie wiąże się z niewielkim wpływem na budżet płatnika publicznego. W walijskiej rekomendacji nie podano argumentów dla negatywnej decyzji refundacji preparatu Enstilar. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Enstilar

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2016 (Szkocja)	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych	Rekomendacja pozytywna dla dopuszczenia preparatu Enstilar do refundacji w we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Lek Enstilar jest kolejnym zarejestrowanym preparatem skojarzonym kalcypotriolu i betametazonu, którego stosowanie wiąże się z niewielkim wpływem na budżet płatnika publicznego.
AWMSG 2016 (Walia)	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych	Rekomendacja negatywna dla dopuszczenia preparatu Enstilar do refundacji w we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	96%	Brak	Brak
Dania	75%	Brak	Brak
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	40%	Brak	Brak
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	90%	Brak	Brak
Holandia	100%	Brak	Brak
Irlandia	100%	Brak	Brak
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak	Brak
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	1 opakowanie 60 g maksymalnie na 4 dni leczenia, leczenie do 28 dni	Brak
Szwecja	100%	Brak	Brak
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak	Brak
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita w roku 2015

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 4.04.2017)


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Enstilar jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym z krajów o poziomie PKB per capita zbliżonym do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów, których lek jest refundowany nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 41. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>W dostępnym piśmiennictwie wykazano, że Enstilar znacząco poprawiał jakość życia u stosujących go pacjentów, zmniejszał między innymi świąd nocny. Postać piany może znacznie ułatwiać codzienne stosowanie produktu, także na skórę głowy owłosionej, która bardzo często jest zajęta w przebiegu łuszczycy</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Kortykosteroidy działają na układ immunologiczny, hamując zwłaszcza prozapalne cytokiny i chemokiny. Witamina D i jej analogi działają głównie poprzez hamowanie proliferacji i indukowanie zróżnicowania się keratynocytów. Zasadniczy antyproliferacyjny mechanizm działania witaminy D na keratynocyty polega na indukowaniu hamowania transformującego czynnika wzrostu P i inhibitorów cytokino zależnych kinaz. Połączenie obu składników: kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne niż stosowanie składników osobno.</p> <p>Enstilar znacząco poprawiał jakość życia u stosujących go pacjentów, zmniejszał między innymi świąd nocny. Postać piany może znacznie ułatwiać codzienne stosowanie produktu, także na skórę głowy owłosionej. Produkt może być wygodny i skuteczny w łuszczycy zlokalizowanej na dłoniach i stopach.</p>
<p>Dr n. med Alina Jankowska-Konsur Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p><u>Skład leku</u> Preparat złożony zawierający kalcipotriol i betametazon zawiera dwa związki aktywne o odmiennym mechanizmie działania i komplementarnej aktywności farmakodynamicznej. Kalcipotriol jest syntetycznym analogiem kalcitriolu, będącego najaktywniejszą postacią witaminy D3. Poprzez wiązanie z receptorem witaminy D, wpływa na procesy komórkowe, przede wszystkim hamuje proliferację komórkową, reguluje różnicowanie i wzrost komórki oraz obniża ekspresję cytokin prozapalnych. Betametazon należy do GKS o dużej sile działania. Wiąże się on z receptorem glikokortykosteroidowym i hamuje transkrypcję genów kodujących cytokiny prozapalne. Skutkiem jego działania jest normalizacja różnicowania komórkowego, ograniczenie proliferacji i stanu zapalnego.</p> <p><u>Postać leku</u> Formuła leku jest ważnym czynnikiem przy leczeniu zmian skórnych. Postać piany jest dobrze tolerowana przez pacjentów i sprzyja regularnemu leczeniu (compliance), ponieważ dobrze się wchłania na skórze gładkiej i nie obciąża włosów, nie wpływając</p>	<p>-</p>	<p>Preparat złożony zawierający kalcipotriol i betametazon zawiera dwa związki aktywne, a jego stosowanie ogranicza nadmierne zużycie steroidów w monoterapii. Tym samym ogranicza potencjalne negatywne skutki uboczne steroidów stosowanych miejscowo na skórę. Dodatkowo, postać piany jest wygodna dla pacjentów. Na skórze owłosionej nie obciąża włosów, natomiast na skórze gładkiej dobrze się wchłania i nie pozostawia plam na ubraniu. Powoduje, że pacjent chętniej i regularniej stosuje lek.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<i>negatywnie na estetykę w obrębie skóry owłosionej.</i>		
Prof. dr hab. Anna Wojas-Pelc Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Łuszczyca to bardzo częsta choroba skóry dotycząca ok. 0,51-11,43% populacji dorosłych.</i> <i>Postać zlokalizowana na skórze głowy jest szczególnie trudna do leczenia – niewiele jest dotychczas akceptowalnych pod względem wygody użycia i skuteczności preparatów. Unikalne połączenie witaminy D i kalcyportiolu, skutecznych w leczeniu preparatów, uzasadnia ich finansowanie ze środków publicznych.</i>	-	<i>Preparat witaminy D dodany do silnie działającego GKS zmniejsza potencjalne działanie uboczne stosowanego często na zajętej skórę preparatu sterydowego.</i> <i>Stworzenie warunków prawidłowo (rynkowo) działającej konkurencji, objęcie refundacją kolejnego preparatu o identycznym składzie stworzy możliwość obniżenia ceny obu produktów, już refundowanego i nowego, który zostanie objęty refundacją*.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> -wysoka skuteczność leczenia -wysoki profil bezpieczeństwa terapii -terapia preparatem łączonym zawierającym analog witaminy D3 i betametazon jest rekomendowana przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej i skóry owłosionej głowy -nowoczesna terapia refundowana w większości krajów europejskich -korzystny i wygodny schemat dawkowania (1 raz dziennie) -postać pianki ułatwia aplikację, a tym samym poprawia współpracę z pacjentem -możliwość zastosowania zarówno na skórę gładką jak i skórę owłosioną głowy 	Brak przyczyn	<i>Uważam, że finansowanie leczenia łuszczycy zwykłej preparatem Enstilar jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko pacjentów, jak i lekarzy</i>

Skróty: GKS – glikokortykosteroidy

*warto zwrócić uwagę na fakt, że podmiot odpowiedzialny dla leku Enstilar jest jednocześnie podmiotem odpowiedzialnym dla leku Daivobet żel. W związku z tym, nie jest pewne czy mechanizmy wolnego rynku w kontekście obniżenia ceny będą miały w tym przypadku zastosowanie

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku przygotowania niniejszej analizy weryfikacyjnej nie otrzymano opinii organizacji reprezentującej pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.01.2017, znak PLR.4600.2105.2016.1.KB (data wpływu do AOTMiT 24.02.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Enstilar (50µg calcipotriolum + 0,5 mg betamethasonum/g) we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczyca zwyczajnej u dorosłych.

Produkt leczniczy Enstilar nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W Agencji oceniano natomiast preparaty CAL/BMD w postaci żelu (w 2013 i 2014 roku) i maści (w 2012 roku). Wszystkie wydane rekomendacje były pozytywne. W rekomendacji dla leku Daivobet żel podkreślono jego wyższą skuteczność w porównaniu do komparatorów a także fakt opłacalności kosztowej leku. W rekomendacji dla maści wskazano dodatkowo na mniejsze miejscowe działania po zastosowaniu CAL/BDM maści niż w przypadku monoterapii poszczególnymi substancjami.

Preparat Daivobet żel jest refundowany od listopada 2016, z kolei Daivobet w postaci maści nie jest objęty refundacją. Wnioskodawca wnosi jednak o utworzenie dla leku Enstilar w postaci piany odrębnej grupy limitowej powołując się na dodatkowy efekt zdrowotny związany z faktem istotnego wpływu postaci farmaceutycznej na jego uzyskanie.

Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L40) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość występowania łuszczyca ocenia się na ok. 1-2 %. Choroba cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszcżającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu. Najczęściej występującą postacią łuszczyca jest łuszczyca zwykła, występująca w ok. 80% przypadków. Z kolei zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszczycę sięga 50-80% wszystkich chorych na łuszczycę.

Do oceny nasilenia procesu łuszczykowego zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami: PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index), BSA (ang. Body Surface Area) oraz DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index). Wyróżnia się łuszczycę:

- łagodną (PASI <10 pkt, BSA <10%, DLQI <10 pkt),
- umiarkowaną do ciężkiej (PASI >10 pkt, >10% BSA, DLQI >10 pkt).

Łuszczyca zwykła cechuje się obecnością na skórze brunatno-czerwonych grudek, stanowiących pierwotne wykwity w przebiegu choroby. Grudki stopniowo szerszą się obwodowo tworząc rumieniowo-złuszcżające zmiany pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami łuszczykowymi. Wykwity większe od 1 cm określane są blaszkami. Łuszczyca może lokalizować się w każdej okolicy ciała.

Zaleca się różne schematy leczenia w zależności od lokalizacji zmian łuszczykowych. Pierwszą linię terapii łuszczyca łagodnej stanowi leczenie miejscowe. Do leków stosowanych w leczeniu miejscowym zalicza się: pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu), cygnolinę, monoterapię pochodnymi witaminy D3, leki keratolityczne (wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek), glikokortykosteroidy (GKS) miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, pochodne wit. A (0,1% tazaroten), dziegieć. W przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego łuszczyca łagodnej oraz przy dużym nasileniu zmian łuszczykowych oprócz leczenia miejscowego zaleca się zastosowanie fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego (cyklosporynę A, metotreksat, acytretynę lub leczenie biologiczne, tj. infliksymab, etenercept, adalimumab lub ustekinumab).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Enstilar (kalcypotriol + betametazon w postaci piany) we wnioskowanym wskazaniu wskazał preparat skojarzony kalcypotriol + betametazon w postaci żelu (Daivobet żel) oraz w postaci maści (Daivobet maść), a także monopreparaty kalcypotriolu i betametazonu (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego) oraz placebo w postaci do stosowania miejscowego.

W opinii Agencji kalcypotriol w pianie i betametazon w pianie nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej technologii, ponieważ żaden tego typu preparat nie jest objęty w Polsce refundacją. Dodatkowo w Polsce nie jest zarejestrowany żaden preparat kalcypotriolu ani betametazonu w postaci piany. Analitycy uznali także za niezasadne uznanie placebo jako komparatora dla wnioskowanej technologii, ponieważ na terytorium

Rzeczypospolitej Polskiej dostępne są rekomendowane produkty lecznicze możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Wśród wybranych komparatorów nie znalazły się inne niż betametazon kortykosteroidy, które są objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce, tj. hydrokortyzon, klobetazol, mometazon i flutykazon, a które zdaniem analityków powinny zostać uwzględnione w analizie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W opinii analityków Agencji spośród komparatorów uwzględnionych przez wnioskodawcę właściwy dla wnioskowanej technologii komparator stanowi wyłącznie CAL/BDM żel oraz CAL/BDM maść.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego oceniano istotne klinicznie punkty końcowe, tj. dotyczące jakości życia i przebiegu nasilenia choroby oraz bezpieczeństwa stosowania CAL/BDM w postaci piany w porównaniu do komparatorów.

W analizie wykazano, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAL/BDM w postaci piany a preparatami złożonymi w postaci żelu i maści w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy służących do oceny jakości życia (DLQI, EQ-5D Index, EQ VAS, PQoL-12). Nie było również różnicy między grupą piany i żelu w zakresie szansy uzyskania istotnej klinicznie poprawy kwestionariusza DLQI. W grupie piany istniała jednak istotnie statystycznie większa szansa uzyskania wyniku od 0 do 1 w kwestionariuszu DLQI, który oznacza brak upośledzenia jakości życia. Ponadto u pacjentów z grupy piany istotnie statystycznie częściej raportowano brak problemów w domenie ból/dyskomfort po 4 tygodniach leczenia oraz w domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO specyficznych dla łuszczycy, tj. pewność siebie i podrażnienie skóry po 12 tygodniach leczenia.

Szansa uzyskania powodzenia na leczenie w ocenie badacza nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (CAL/BDM piana vs CAL/BDM żel, jak również CAL/BDM piana vs CAL/BDM maść), a punkt ten był pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach włączonych do analizy. Jedynie w przypadku szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie piany niż w grupie żelu po 12 tygodniach leczenia. Ponadto w badaniu PSO-ABLE wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania 50- i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI po 12 tygodniach leczenia w grupie piany w porównaniu do żelu (choć zmiana wyniku kwestionariusza mierzona za pomocą zmiennej ciągłej nie różniła się istotnie statystycznie między grupami).

Spośród punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia świądu i oceny bezsenności spowodowanej świądem jedynie w przypadku 70-procentowej redukcji nasilenia świądu wykazano istotnie statystycznie większą szansę w grupie piany niż w grupie żelu.

Główne ograniczenie analizy dotyczy braku dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo CAL/BDM w postaci piany stosowanej na innych niż skóra gładka tułowia i kończyn obszarach ciała z właściwymi w ocenie Agencji komparatorami. Nie przeprowadzono porównania dla skuteczności CAL/BDM piany w porównaniu do GKS innych niż betametazon w pianie, a więc do hydrokortyzonu, mometazonu, flutykazonu i klobetazolu. Nie odnaleziono badań na skuteczność praktyczną wnioskowanego produktu.

Analiza bezpieczeństwa

Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie piany niż w grupie żelu należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, niedobór wit. D, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd, a także inne zdarzenia dotyczące układu pokarmowego, oddechowego, skóry oraz objawów grypopodobnych. W badaniu Koo 2016 stwierdzono jedno działanie niepożądane leku dotyczące świądu w miejscu aplikacji oraz zdarzenia niepożądane, wśród których najliczniej występował wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu. W żadnym z analizowanych badań u pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane charakterystyczne dla betametazonu, takie jak zaniki skóry (wymienione w rekomendacji PTD 2012, jako jedna z głównych wad miejscowego stosowania GKS w łuszczycy zwyczajnej). Warto mieć jednak na uwadze, że okres badania był stosunkowo krótki i obejmował 12 tygodni w przypadku badania PSO-ABLE i 4 tygodnie w badaniu Koo 2016.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Enstilar w miejsce żelu Daivobet jest droższe, ale skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Enstilar vs Daivobet żel wyniósł 41 911 zł/QALY z perspektywy NFZ i 73 379 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu (130 002), wynosi 226,12 zł z perspektywy NFZ i 192,50 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że zaimplementowane w modelu dane (na podstawie badania PSO-ABLE) nie dotyczą owłosionej skóry głowy, którą obejmuje wnioskowane wskazanie. Ograniczenie stanowi również nieuwzględnienie w AE jako komparatora GKS stosowanych miejscowo w leczeniu łuszczycy. Ponadto w modelu przyjęto wartość użyteczności stanu zdrowia większą niż wartość wyjściowa w grupie, w której nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Dane te zostały przyjęte na podstawie badania PSO-ABLE, jednak fakt ten nie został przez wnioskodawcę skomentowany.

Wnioskodawca nie przeprowadził także analizy wrażliwości dla scenariusza, w którym preparat Enstilar znalazłby się w tej samej grupie limitowej co Daivobet żel. Z obliczeń własnych Agencji wynika, że przyjęcie założenia o umieszczeniu preparatu Enstilar w tej samej grupie co Daivobet żel wiązałoby się z perspektywy NFZ z oszczędnością w uzyskaniu dodatkowego roku życia w zdrowiu i podobnym do analizy podstawowej wynikiem ICUR w perspektywie wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii preparatem Enstilar w pierwszym roku wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. 8,0 milionów złotych, a w drugim roku o ok. 9,9 miliona złotych. Z kolei z perspektywy wspólnej w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. 10,8 miliona złotych, a w drugim roku o 13,3 miliona złotych.

Przy założeniu dla preparatu Enstilar odpłatności 30% w ramach wspólnej grupy limitowej z lekiem Daivobet żel wydatki płatnika publicznego wzrosną odpowiednio ok. 6,3 miliona złotych w roku pierwszym i ok. 7,7 milionów zł w roku drugim.

W opinii analityków główne ograniczenie analizy stanowi szacowanie wielkości sprzedaży preparatów CAL/BMD (zarówno technologii wnioskowanej, jak i komparatora – Daivobet żelu), a także nie uwzględnienie w analizie rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet, tj. nie uwzględnienie obowiązującego RSS. Ograniczenie analizy stanowi także sposób szacowania dynamiki przejęcia udziałów od Daivobet żel przez Enstilar. Wnioskodawca oszacował ten parametr poprzez analogię do przejęcia udziałów przez żele Daivobet i Xamiol od Daivobetu w postaci maści na podstawie danych sprzedażowych IMS z rynku polskiego. Jednak w momencie objęcia preparatu Daivobet żel refundacją, Daivobet w postaci maści był preparatem nier refundowanym. Natomiast obecnej sytuacji lek Enstilar będzie przejmował udziały w rynku zarówno od objętego refundacją żelu Daivobet, ale i od nier refundowanej maści Daivobet, co nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne – 1 rekomendację pozytywną (SMC 2016) i 1 rekomendację negatywną (AWMSG 2016). W szkockiej rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na to, że Enstilar jest kolejnym zarejestrowanym skojarzonym preparatem CAL/BMD, którego stosowanie wiąże się z niewielkim wpływem na budżet płatnika publicznego. W walijskiej rekomendacji negatywnej nie podano argumentów dla negatywnej decyzji refundacji preparatu Enstilar.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Koo 2016	Koo J, Tyring S, Werschler WP, Bruce S, Olesen M, Villumsen J, Bagel J. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – A randomized phase II study. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2016;27(2):120-7.
Koo 2016 - CSR	Main Clinical Study Report LEO 90100 Compared with Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Ointment, LEO 90100 Vehicle and Ointment Vehicle in Subjects with Psoriasis Vulgaris.
PSO-ABLE 2017	Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lawson D, Bang B, Griffiths CE. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017;31(1):119-126.
PSO-ABLE 2017 - CSR	Clinical Study Report LEO 90100 aerosol foam compared to calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in subjects with psoriasis vulgaris.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2009;60:643-59.
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, Medicines excluded by AWMSG February 2016, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch.jsessionid=1d44459648e73aec58ef3fc3e8c5?execution=e1s1 (data dostępu 03.03.2017)
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 03.03.2017].
DDG 2011a	Wozel G, Klein E, Mrowietz U, et al. Scalp psoriasis. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2011;9(1):70-74. Lietlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF – Register Nr. 013/001. Klasse: S3.
DDG 2011b	Alexander Nast, Wolf-Henning Boehncke, Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels, Sandra Philipp, Kristian Reich, Thomas Rosenbach, Adel Sammain, Martin Schlaeger, Michael Sebastian, Wolfram Sterry, Volker 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, <i>JDDG</i> ; 2012 • 10 (Suppl. 2): S1–S95
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 03.03.2017).
PTD 2012	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. <i>Przegl Dermatol</i> 2012; 99:83-96.
PTD 2014	Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. <i>Przegl Dermatol</i> 2014, 101, 455–472.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline 121, http://sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf (dostęp 03.03.2017).
SMC 2016	Scottish Medicine Consortium. calcipotriol 50 micrograms/g and betamethasone 0.5mg/g cutaneous foam (Enstilar®) SMC No. 1182; 2016, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/calcipotriol_betamethasone__Enstilar__Abb_FINAL_August_2016_for_website.pdf (dostęp 03.03.2017)
Zespół europejskich ekspertów 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.
Zespół francuskich ekspertów 2012	Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP, 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.

Pozostałe publikacje

AWA Daivobet 2014	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-7/2014 z dnia 16 maja 2014 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu produktu leczniczego Daivobet (kalcipotriol + 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.
--------------------------	--

AWA Humira 2015	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-30/2015 z dnia 17 kwietnia r. 2015 dotycząca wniosku o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
AWA Momecutan 2016	Analiza weryfikacyjna Nr: OT-4350.5.2016 z dnia 3 czerwca 2016 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją leku Momecutan we wskazaniu: Leczenie wszelki stanów zapalnych i świądów skóry reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takiej jak łuszczycy, atopowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.
Bottomley 2007	Bottomley J., Auland M., Morais J., Boyd G., Douglas S. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007; 23(8):1887-901
ChPL Beloderm	Charakterystyka Produktu Leczniczego Beloderm
ChPL Celestone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Celestone
ChPL Cutivate, krem	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cutivate, krem
ChPL Cutivate, maść	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cutivate, maść
ChPL Daivobet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet
ChPL Dermovate, krem	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate, krem
ChPL Dermovate, maść	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate, maść
ChPL Dermovate, roztwór	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate, roztwór
ChPL Diprolene	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprolene
ChPL Diprosone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diprosone
ChPL Enstilar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enstilar
ChPL Hydrocortisonum AFP	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum AFP
ChPL Laticort	Charakterystyka Produktu Leczniczego Laticort
ChPL Momecutan krem	Charakterystyka Produktu Leczniczego Momecutan, krem
ChPL Momecutan, maść	Charakterystyka Produktu Leczniczego Momecutan, maść
Feldman 2005	Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005; 64 Suppl 2:ii65-73
Freeman 2011	Freeman K, Marum M, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytto J. A psoriasis-specific model to support decision making in practice - UK experience. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011; 27(1):205-23
Jabłońska 20015	Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą piciową, Wyd. I, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005
Langner 2003	Langner A, Ambroziak M, Stąpór W. Łuszczycy - etiopatogeneza i leczenie. http://www.termedia.pl/Luszczycy-etiopatogeneza-i-leczenie,8,344,1,0.html [dostęp 23.02.2017]
Łuczowska 2005	Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycy. http://www.termedia.pl/Luszczycy,8,3812,1,0.html [dostęp 23.02.2017]
Moller 2015	Moller AH, Erntoft S, Vinding GR, Jemec GB. A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. <i>Patient Relat Outcome Meas.</i> 2015;6:167-77
Nedoszytko 2008	Nedoszytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2008; 25(1):20–33.
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
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

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Zał. 4. Analiza wpływu budżet dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Enstilar (kalcypotriol + betametazon) stosowanego w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, [REDACTED], Warszawa 2016;

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- W AE i AKL nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów analiz;
- W APD i AR nie zamieszczono informacji o wkładzie poszczególnych autorów w analizę;
- W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów rekomendacji klinicznych.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie opisano niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi. Wyjaśnienie: nie podano informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w ChPL leku Enstilar;
- Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA
- Nie przedstawiono informacji o walidacji oraz istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal.

Analiza kliniczna:

- Nie oceniono wiarygodności zewnętrznej wyników badań.

Analiza ekonomiczna:

- W AE nie uwzględniono wszystkich komparatorów przyjętych w AKL;
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów. Wyjaśnienie: nie przeprowadzono analizy wrażliwości m.in. dla scenariusza, w którym wnioskowana technologia znajdzie się w tej samej grupie limitowej co Daivobet żel;
- Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości i nie przedstawiono odpowiedniej argumentacji dla braku jej uwzględnienia;
- Nie podano miar rozrzutu dla danych źródłowych oraz dla wyników.

Analiza wpływu na budżet:

- Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego/ pacjenta. Wyjaśnienie: Nie uwzględniono rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet, tj. nie uwzględniono obowiązującego RSS.